ZYTODIAGNOSTIK IN DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK MÜNCHEN IN DEN JAHREN 1969–1972 UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER DIFFERENTIALZYTOLOGIE

Franz Starflinger

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0039

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

ZYTODIAGNOSTIK IN DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK MÜNCHEN IN DEN JAHREN 1969 - 1972 UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER DIFFERENTIALZYTOLOGIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. vet. Franz Starflinger

aus

Burghausen

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Zander
2. Berichterstatter:	
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALT

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	KRANKENGUT UND METHODIK	2
C.	ERGEBNISSE	6
1.	Gesamtverteilung aller Abstriche von 1969 - 1972	6
2.	Abklärungsergebnisse	9
2.1.	Entdeckungsrate	18
3.	Treffsicherheit	19
3.1.	Abklärung und differential-zytologische Aussagekraft der einzelnen Papanicolaou-Gruppen	20
3.1.1.	Pap. III	20
3.1.2.	Pap. IIID	20
3.1.3.	Pap. IVaGr.	24
3.1.4.	Pap. IVa	26
3.1.5.	Pap. IV	28
3.1.6.	Pap. V	31
3.2.	Treffsicherheit, retrospektiv aus der Zahl der jeweiligen pathologischen Veränderung errechnet	34
3.2.1.	einfach atypisches Epithel	35

Seite

3.2.2. Grenzfall zum Carcinoma in situ 37

3.2.3. Carcinoma in situ 38

3.2.4. Mikrokarzinom und frühe Stromainvasion 40

3.2.5. Kollum-Karzinom 41

4. Positiver Abstrich in der Schwangerschaft 43

5. Klinische Beurteilung 50

5.1. Symptomatologie 50

5.2. Portiobefund 53

5.3. Klinische Karzinomstadien 55

6. Sicherung der histologischen Diagnose 56

7. Altersverteilung 62

D. DISKUSSION 68

E. ZUSAMMENFASSUNG 95

F. LITERATURVERZEICHNIS 97

A. EINLEITUNG

Die gemeinsamen Bemühungen von Morphologen und Klinikern in den letzten 15 Jahren haben uns genaue Kenntnisse der Vor- und Frühstadien des Gebährmutterhalskrebses gebracht. Dadurch wurde es möglich, dem breiten Spektrum an positiven zytologischen Veränderungen histologische Korrelate gegenüberzustellen. Hiermit wurde eine Erweiterung des klassischen Papanicolaou-Schemas erforderlich, ein Entwicklungsprozeß, der zwar noch nicht abgeschlossen ist, der jedoch der zytologischen Vorhersage bereits den anerkannten Wert einer differentialdiagnostischen Vorhersage verliehen hat.

In der vorliegenden Untersuchung gilt es, die Leistungskapazität und Resultate des zytologischen Labors der Münchener 1. Frauenklinik im allgemeinen und die diagnostische Relevanz des hier gebräuchlichen Diagnose-Schemas im besonderen zu belegen und zu bewerten.

B. KRANKENGUT und METHODIK

Als Untersuchungsmaterial stand das Patientengut aus der Ambulanz und den Stationen der 1. Universitäts-Frauenklinik München im Zeitraum von 1969 bis 1972 zur Verfügung. Zur Erfassung anamnestischer, klinischer, diagnostischer und therapeutischer Daten wurden zum einen die Kranken- bzw. Ambulanzjournale, zum anderen die zytologischen Präparate der Patientinnen herbeigezogen, bei denen im Untersuchungszeitraum zweifelhafte bzw. positive Abstriche festgestellt wurden. Für jede Patientin wurde dann eine Randlochkarte angelegt, auf der folgende Kriterien erfaßt wurden:

Kurze, zusammenfassende Anamnese: Lebensalter, Routine- oder Behandlungsuntersuchung, frühere Zytologie (auswärts/ in 1. UFK), frühere Gewebeentnahme (auswärts/ in 1. UFK) mit Diagnose;

Klinische Befunde:

Symptomatik (Schmerzen/Blutung/Fluor);
Portio makroskopisch und falls durchgeführt kolposkopisch;
klinisches Karzinomstadium;

Zytologie: sämtliche Abstriche in der Reihenfolge ihrer Entnahme (Datum, Präparatnummer, Befund, Abstrichstelle, besondere Feststellungen);

Histologie: Datum, Art und Weise der Entnahme, Diagnose (am Coll. uteri: leichte, mittlere und schwere Dysplasie und Übergänge, Grenzfall zum Carcinoma in situ, Carcinoma in situ, frühe Stromainvasion, Mikrokarzinom, Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / Korpuskarzinom / Vulvakarzinom bzw. Praekanzerose / Metastase oder Rezidiv), Entfernung im Gesunden (nein, wahrscheinlich nein, wahrscheinlich ja, sicher ja);

Abklärende Maßnahmen: Uterusexstirpation (Histologie mit / ohne Atypien), Radikaloperation (Histologie), Bestrahlung;

Bei ungenügender Abklärung wurde die Patientin angeschrieben und in die Ambulanz bestellt, bzw. falls bekannt, der Hausarzt angeschrieben.

Für die Korrelation Zytologie-Histologie wurde eine mit mehreren Abstrichen untersuchte Patientin in die "schwerste" zytologische Diagnose eingestuft. Eine Frau mit den Befunden Pap. III, Pap. IVa und Pap. IV wird also zum Beispiel als "Fall Pap. IV" geführt.

Seit dem Jahre 1968 wird an der 1. UFK München ein, über

das klassische Papanicolaou-System hinausgehendes differenzierteres Diagnose-Schema praktiziert, das prinzipiell dargestellt sei:

Pap.-Gruppe	zytologischer Befund	erwartete Histologie
I	normale Plattenepithelzellen	negativ
II	vereinzelt Kernvergrößerungen, meist entzündlich bedingt	negativ
III	a) starke Kernvergrößerungen mit deutlicher Chromatinvergröberung bei meist entzündl. Veränderungen oder atrophischen Abstrichen mit fraglichen Übergängen zu Dyskariosen.	negativ oder Dysplasie
	b) Metaplasiezellen mit starken Kernvergrößerungen, die fraglich entzündlich bedingt sind oder bereits Dyskariosen darstellen.	negativ, oder atyp. Metaplasie oder Carcinoma in situ
	c) degenerativ veränderte, meist freiliegende, stark vergrößerte Kerne neben normalen Plattenepithelien und Endocervicalzellen, Einordnung jedoch der starken Degeneration wegen nicht möglich.	Endocervicitis, Polyp, Hyperplasie der Endocervicalschleimhaut oder degenerative Karzinomzellen höherer Genitalabschnitte.
	d) Dyskariosen oder atyp. Zellen, wobei das Gesamtbild wegen starker Degeneration, Entzündung oder/und Atrophien differentialdiagnostisch nicht sicher einzuordnen ist.	Dysplasie bis invasives Plattenepithelkarzinom
	e) völlig unklare Zellveränderungen, die weder als negativer noch als positiver Befund sicher einzuordnen sind.	keine Aussagemöglichkeit

Pap.-Gruppe	zytologischer Befund	erwartete Histologie
IIID	Dyskariosen in den oberen und mittleren, vereinzelt auch in den unteren Plattenepithelschichten.	Dysplasie leichten bis mittleren Grades
IVaGr. (Grenzfall)	a) Dyskariosen in den oberen, mittleren, vermehrt auch in den unteren Plattenepithelschichten. b) Dyskariosen in den oberen und mittleren Schichten und Metaplasiezellen mit Kernvergrößerungen oder fraglichen Dyskariosen.	Dysplasie oder Carcinoma in situ
IVa	Dyskariosen in den oberen, mittleren und unteren Schichten, Hyperchromasie, vereinzelt auch atypische Zellen.	Carcinoma in situ
IV	a) Dyskariosen vorwiegend in den unteren Schichten, Hyperchromasie und auch vermehrt atypische Zellen, gelegentlich auch Makronukleoli. b) wie bei IVa beschrieben, jedoch mit stark entzündlichen und degenerativen Veränderungen, die eine sichere Einordnung nicht erlauben.	Carcinoma in situ oder beginnender invasiver Prozess Carcinoma in situ oder invasiver Prozess
V	Zellen mit allen Kriterien der Malignität, die für einen invasiven Plattenepithelprozess sprechen.	Plattenepithelkarzinom unterschiedlichen Ausreifungsgrades.

C. ERGEBNISSE

1. Gesamtverteilung aller Abstriche

Die Gesamtzahl aller Abstriche in den Jahren 1969-1972 beträgt 70374 (1969: 17095, 1970: 17932, 1971: 17993, 1972: 17354). Diese Zahlen sind jedoch keinesfalls der Anzahl der untersuchten Patientinnen, also der "Fallzahl" gleichzusetzen (siehe Diskussion), da sich viele Frauen innerhalb eines Jahres und erst recht in den vier Jahren des Untersuchungszeitraumes mehreren zytologischen Abstrichkontrollen unterzogen. Um also die Gesamtzahl der untersuchten Frauen zu ermitteln, registrierten wir systematisch die Namen von 4000 Zytologie-Befundkarten (jeweils Anfangsbuchstabe "F" der vier Jahrgänge. Auf diese Weise errechneten wir einen Faktor von 1,1 für ein Jahr und einen Faktor von 1,7 für vier Jahre. Das bedeutet, daß in diesem Zeitraum (1969-1972) 70374 zytologische Abstriche von ca. 41400 Patientinnen ausgewertet wurden. Der Anteil an zweifelhaften und positiven Befunden beträgt 2,78 %, das sind 1962 Abstriche, die sich auf 1159 Frauen verteilen. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Abstriche ergibt sich folgende Aufteilung der Pap.-Gruppen III bis V:

Tab. 1: Anteil der 1962 "auffälligen" zytologischen Befunde am Gesamtmaterial

Abstriche gesamt	Pap.III	Pap.IIID	Pap.IVaGr.	Pap.IVa	Pap.IV	Pap.V
70374	595	597	43	301	256	170
	0,85 %	0,85 %	0,06 % (nur vom Jahr 1972)	0,42 %	0,36 %	0,24 %

Die Verteilung der zweifelhaften und positiven Abstriche auf die einzelnen Jahrgänge des Untersuchungszeitraums und die jeweilige Patientenzahl ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 2:

Jahr	Pap.III	IIID	IVaGr.	IVa	IV	V	Pap.III-V gesamt	Pat.-zahl
1969	127	105		75	69	65	441	314
1970	136	117		64	63	37	417	235
1971	188	198	4	106	71	33	600	315
1972	144	177	39	56	53	35	504	295
gesamt	595	597	43	301	256	170	1962	1159
	30,3%	30,4%	2,2%	15,4%	13%	8,7%	100%	

Die Befunde Pap.III und Pap.IIID wurden zu gleichen Anteilen (ca. 30 %) vergeben. Bei der jahrgangsweisen Betrachtung zeigt sich jedoch, daß in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes mehr Pap.III als Pap.IIID vergeben wurden, während in der zweiten Hälfte die Verhältnisse genau umgekehrt liegen. Dies läßt auf einen deutlichen Trend zu einer differenzierteren zytologischen Aussage schließen. Dieser Trend ist in geringem Maße auch bei den IVa-Befunden, deutlicher aber bei den Pap.IV-Befunden zu erkennen. Der Anteil der Pap.IVa an der Gesamtzahl der positiven Abstriche erhöht sich geringfügig von 17,0 % im Jahre 1969 auf 18,8 % im Jahre 1972. Der Anteil der Pap.IV-Gruppe sinkt im gleichen Zeitraum von 15,6 % auf 10,5 %; er nimmt also nahezu um 1/3 ab.

2. Abklärungsergebnisse

Als zytologisches Kriterium für die Abklärungsergebnisse gilt, wie eingangs schon erwähnt, der höchstbefundete Abstrich. Bei mehreren gleichhohen Befunden wird im folgenden derjenige zitiert, der der Abklärung zeitlich am nächsten liegt.

Im Laufe des Untersuchungszeitraumes haben sich auch die histologischen Diagnosen noch weiter differenziert; dazu traten, wie aus den folgenden Tabellen zu ersehen ist, Verschiebungen und Änderungen in der Nomenklatur ein - nicht zuletzt auf Grund eines Personalwechsels der Histologen.

Im Jahre 1969 wurden die prämalignen Plattenepithelveränderungen der Portio im Sinne der Dysplasie fast durchwegs mit dem Begriff "einfach atypisches Epithel" bezeichnet. Im Laufe des Jahres 1970 wurden dann mehr und mehr die international üblichen, verschiedenen Grade der Dysplasie als Diagnose gebraucht.

Die Bezeichnung "gesteigert atypisches Epithel" wird bis 1972 zunehmend und schließlich fast vollständig abgelöst von der Diagnose "Carcinoma in situ". Ab Juli 1971 wird mit "Grenzfall zum Carcinoma in situ" eine neue histologische Zwischenstufe eingeführt.
Die Abklärung bzw. die Verteilung der zweifelhaften und positiven Abstriche auf die einzelnen histologischen Ergebnisse ist in den folgenden Tabellen 3 bis 7 dargestellt.

Tab. 3:

Zusammenfassung der Abklärungsergebnisse aller zweifelhaften und positiven Abstriche aus den Jahren 1969 - 1972.

Pap.I/II	III	IIID	IVaGr.	IVa	IV	V		Histologischer Befund
	10	29	1	19	10	4	73	einfache Atypie leichte Dysplasie
		17	1	4			22	leichte bis mittlere u. mittlere Dysplasie
1	2	9	2	11	6	1	32	einfach-gesteigerte Atypie u. Grenzfall z. Carc. in situ
2	15	17	5	92	84	20	235	gesteigerte Atypie schwere Dysplasie Carcinoma in situ
	3				11	3	17	frühe Stromainvas.
	1			3	11	1	16	Mikrokarzinom
	29	5		3	35	84	156	Plattenepithel- u. Adenokarzinom
2	6			1	4	9	22	d. Coll. uteri
	19				2	8	29	Korpuskarzinom
	11				7	11	29	andere Karzinome
	26	6	2	1	1		36	unzureichende Histologie
	19	9	1	2	1		32	unverdächtige Histologie
	145	143		7	1		296	negativ geworden
	43	72	4	28	5	2	148	ohne Klärung
	5	13	2	1			21	noch in Kontrolle
5	334	320	18	166	178	143	1164	Gesamtzahl

Tab. 4: Abklärungsergebnisse im Jahre 1969

Pap.I/II	III	IIID	IVa	IV	V	Histologischer Befund gesamt	
		5	8	4		17	einfache Atypie leichte Dysplasie
			3	1	1	5	einfach-gesteigerte Atypie
	4	5	22	22	5	58	gesteigerte Atypie
	2			3	1	6	frühe Stromainvasion
	1		1	3		5	Mikrokarzinom
	13	1		16	39	69	Plattenepithel- u. Adenokarzinom
2	1		1		5	9	d. Coll. uteri
	2				3	5	Korpuskarzinom
	3			3	5	11	andere Genitalkarzinome
	8	1				9	unzureichende Histologie
	11	4				15	unverdächtige Histologie
	36	35	2			73	negativ geworden
	9	14	5	3		31	ohne Klärung
		3				3	noch in Kontrolle
2	90	68	41	55	59	316	Gesamtzahl

Tab. 5: Abklärungsergebnisse im Jahre 1970

Pap.I/II	III	IIID	IVa	IV	V	Histologischer Befund gesamt	
	5	9	7	1	3	25	einfache Atypie leichte Dysplasie
		3				3	mittlere Dysplasie
			2	1		3	schwere Dysplasie
	3		9	9	6	27	gesteigerte Atypie
1	4	1	9	8	3	26	Carcinoma in situ
				3		3	frühe Stromainvasion
			2	4		6	Mikrokarzinom
	9 2	2	2	7 2	16 1	36 5	Plattenepithel- u. Adenokarzinom d. Coll. uteri
	7			1	1	9	Korpuskarzinom
	1			1	1	3	andere Genitalkarzinome
	2		1			3	unzureichende Histologie
	3	2		1		6	unverdächtige Histologie
	22	26	3	1		52	negativ geworden
	9	15	3	1		28	ohne Klärung
			1			1	noch in Kontrolle
1	67	58	39	40	31	236	Gesamtzahl

Tab. 6: Abklärungsergebnisse im Jahre 1971

Pap.I/II	III	IIID	IVa	IV	V	Histologischer Befund gesamt	
	4	9	4	4	1	22	leichte Dysplasie
		6	4	1		11	mittlere Dysplasie
1	2	1	2	1		7	Grenzfall zum Carcinoma in situ
		1	6	2		9	schwere Dysplasie
	1	1	5	3		10	gesteigerte Atypie
1		4	20	20	4	49	Carcinoma in situ
				4	1	5	Mikrokarzinom
	6	2	1	8 1	14 1	31 2	Plattenepithel- u. Adenokarzinom d. Coll. uteri
	5			1	1	7	Korpuskarzinom
	3			2	3	8	andere Genitalkarzinome
	10	3		1		14	unzureichende Histologie
	3	3	1			7	unverdächtige Histologie
	47	40	2			89	negativ geworden
	10	20	16	1	1	42	ohne Klärung
	3	1				4	noch in Kontrolle
2	94	91	55	49	26	317	Gesamtzahl

Tab. 7: Abklärungsergebnisse im Jahre 1972

I/II	Pap.III	IIID	IVaGr.	IVa	IV	V	Histologischer Befund gesamt	
	1	6	1		1		9	leichte Dysplasie
		7	1				8	leichte bis mittlere Dysplasie
		8	2	6	4		20	Grenzfall zum Carcinoma in situ
		1	1	1	2		5	gesteigerte Atypie
		1		1			2	schwere Dysplasie
	3	3	4	17	17	2	46	Carcinoma in situ
	1				5	2	8	frühe Stromainvasion
	1 3				4 1	15 2	20 6	Plattenepithel- u. Adenokarzinom d. Coll. uteri
	5					3	8	Korpuskarzinom
	4				1	2	7	andere Genitalkarzinome
	6	2	2				10	unzureichende Histologie
	2		1	1			4	unverdächtige Histologie
	40	42					82	negativ geworden
	15	23	3	5		1	47	ohne Klärung
	2	9	2					noch in Kontrolle
	83	102	17	31	35	27	295	Gesamtzahl

Bei den 1159 Frauen mit verdächtigen zytologischen Abstrichen in den Jahren 1969-1972 verteilen sich die jeweils höchsten Smearbefunde folgendermaßen (siehe auch Tab. 3): 334 Pap.III (28,8 %), 320 Pap.IIID (27,6 %), 18 Pap.IVaGr. (1,6 %), 166 Pap.IVa (14,3 %), 178 Pap.IV (15,3 %) und 143 Pap.V (12,3 %).

Wie aus Tab. 3 zu ersehen ist, wurden insgesamt 699 Patientinnen einer histologischen Abklärung zugeführt. Dabei ergaben sich in 631 Fällen (90,1 %) positive Diagnosen. Diese teilen sich auf in 573 prämaligne und maligne Veränderungen am Collum uteri (Tab. 8) und in 58 Korpuskarzinome und andere maligne Veränderungen im Bereich des Genitale.

Tab. 8: Verteilung und Häufigkeit der prämalignen und malignen Plattenepithelveränderungen des Collum uteri.

Histologie	Anzahl	Prozentanteil
leichte Dysplasie (einfache Atypie)	73	12,7
leichte bis mittlere und mittlere Dysplasie	22	3,9
Grenzfall zum Carcinoma in situ	32	5,6
Carcinoma in situ	235	41,0
frühe Stromainvasion und Mikrokarzinom	33	5,7
Plattenepithelkarzinom	156	27,2
Adenokarzinom	22	3,9
gesamt	573	100,0 %

Das Carcinoma in situ steht mit 41,0 % Anteil an den histologisch gefundenen, pathologischen Portioveränderungen deutlich im Vordergrund.

Bei 32 (4,7 %) der 699 histologisch abgeklärten Patientinnen ergab sich ein unverdächtiger Befund. In 19 Fällen war dabei ein Pap.III und in 9 Fällen ein Pap.IIID gegeben. Auf die übrigen 4 zytologisch eindeutig "falsch positiven" Fälle (ein Pap.IVaGr., zwei Pap.IVa, ein Pap.IV) wird an anderer Stelle eingegangen.

Bei 36 (5,2 %) der 699 Frauen war die histologische Abklärung unzureichend. Als "unzureichend" betrachten wir dabei eine Gewebeentnahme, die wie in allen diesen Fällen allein durch eine Abrasio vorgenommen wurde. Die Tatsache, daß dabei 26 mal ein Pap.IIID vorgegeben war und nur 4 höhergradige Smearbefunde vorlagen, weist aber darauf hin, daß die Gewebeentnahme weniger in Hinblick auf einen abklärungsbedürftigen zytologischen Befund erfolgte; die Indikation zu einem operativen Eingriff war bei 34 Frauen durch einen Abort oder eine Blutung in der Menopause gegeben. Bei 2 Frauen, bei denen ein Pap.IVa bzw. ein Pap.IV eine Abklärung veranlaßten, war eine gezielte und ausreichende Gewebeentnahme wegen besonderer anatomischer Verhältnisse nicht möglich. Da beide Patientinnen bereits über 80 Jahre alt waren, wurde auf eine weitere Gewebeentnahme verzichtet.

Bei 145 Patientinnen mit zunächst unklaren Befunden (Pap.III) wurden später, meist nach entsprechender Behandlung, zytologisch negative Abstriche festgestellt. Negative Kontroll-

abstriche ergaben sich auch bei 143 Pap.IIID, die überwiegend durch "leichte Dyskariosen" gekennzeichnet waren, aber auch bei 7 Präparaten der Gruppe PapIVa und einem Pap.IV. Als "negativ geworden" betrachteten wir diese positiven Befunde erst, nachdem mindestens zwei eindeutig unverdächtige (Pap.I/II) Kontrollbefunde erhoben worden waren.

169 Patientinnen mit zweifelhaften und positiven Befunden sind noch nicht abgeklärt (zytologische Befunde siehe Tab.7). Davon stehen 21 noch in Kontrolle, während zu 148 Frauen kein Kontakt mehr besteht. 81 davon waren bereits mindestens dreimal erfolglos angeschrieben worden oder lehnten eine weitere Kontrolle oder Behandlung ab. 67 Patientinnen, die größtenteils schon einmal routinemäßig angeschrieben worden waren, wurden im Rahmen dieser Arbeit nochmals zu einer Abstrichnahme aufgefordert. Bis zum Zeitpunkt des Abschlusses der vorliegenden Arbeit zeigte dies aber keinerlei Erfolg. Beruhigend ist, daß beim größten Teil dieser 148 "verlorengegangenen Patientinnen" nur ein relativ schwacher zytologischer Befund bestanden hat, nämlich 43 Pap.III und 72 Pap.IIID. Immerhin aber bestanden in 35 Fällen positive Befunde (28 Pap.IVa, 5 Pap.IV, 2 Pap.V), die dringend abklärungsbedürftig gewesen wären. Allerdings ist anzunehmen, daß sich die meisten dieser Patientinnen einer abklärenden Maßnahme unterzogen haben, nachdem sie von ihren Hausärzten über ihren positiven Befund unterrichtet worden waren.

2.1. Entdeckungsrate

Die zytologische Entdeckungsrate, die sich aus der Zahl der positiven Histologien errechnet, stellt sich folgendermaßen dar:

Tab. 9

Histologie	Entdeckungsrate bei 41400 Pat. in %	Fallzahl
leichte bis mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel)	0,22	95
Grenzfall zum Carcinoma in situ (einfach-gesteigert atypisches Epithel)	0,08	32
Carcinoma in situ	0,56	235
frühinvasives Karzinom	0,09	33
Kollum-Karzinom	0,43	178
Korpus-Karzinom	0,07	29
andere Genitalkarzinome	0,07	29
gesamt	1,52	631

Bei 1,52 % aller zytologisch untersuchten Patientinnen in den Jahren 1969-1972 konnte ein positives histologisches Ergebnis festgestellt werden.

3. Treffsicherheit

Die Treffsicherheit der Zytologie bestimmt nicht nur den Grad der Effektivität dieser diagnostischen Methode, sondern auch denjenigen des jeweiligen Labors.

Ihre Beurteilung soll aus diesem Grunde und auch wegen der in der Literatur erkennbaren unterschiedlichen Auswertungs- und Berechnungsmethoden (siehe Diskussion) unter zwei Gesichtspunkten vorgenommen werden.

Die Treffsicherheit der Zytologie wird an den histologischen Aufklärungsergebnissen gemessen. Dabei besteht einerseits die Möglichkeit, die Treffsicherheit eines zytologischen Befundes prospektiv zu beurteilen, d.h.jeweils einer bestimmten Papanicolaou-Gruppe die dabei gefundenen histologischen Diagnosen gegenüberzustellen. Als Berechnungsgrundlage dient also die Gesamtzahl der Befunde der jeweiligen Papanicolaou-Gruppe (= 100 %), auf die dann die Anzahl der einzelnen histologischen Ergebnisse bezogen wird.

Andererseits kann die Treffsicherheit retrospektiv aus der Gesamtzahl der jeweiligen pathologischen Veränderungen (= 100 %) errechnet werden, indem einer bestimmten histologischen Diagnose die zytologischen Befunde gegenübergestellt werden, die bei den einzelnen Patientinnen eine Abklärung veranlaßten.

3.1. Abklärung und differential-zytologische Aussagekraft der einzelnen Papanicolaou-Gruppen

3.1.1. Pap.III

Der "unklare" Befund wurde insgesamt 595 mal erhoben. Das sind 0,85 % der Gesamtabstriche der Jahre 1969-1972 und 30,3 % aller suspekten und positiven Abstriche. Das "Schicksal" der Pap.III-Befunde zeigt folgende Systematik:

insgesamt festgestellt
595 Abstriche bei 446 Frauen

- zytologisch positiv geworden
  158 Abstriche (26,4 %) bei
  112 Frauen (24,8 %)
  - Pap.IIID 40 Abstr. (6,7%)
  - Pap.IVa 35 " (5,8%)
  - Pap.IV 56 " (9,4%)
  - Pap.V 27 " (4,5%)
- zytologisch negativ (Pap.I/II) geworden
  178 Abstriche (30,0 %) bei
  145 Frauen (32,6 %)
- als Pap.III histologisch abgeklärt
  187 Abstriche (31,5 %) bei
  141 Frauen (31,8 %)
  - 115 Fälle ausreichend (s. Tab. 3 u.10)
  - 26 Fälle unzureichend
- nicht abgeklärt
  72 Abstriche (12,1 %) bei
  48 Frauen (10,8 %)
  - 5 Fälle noch in Kontrolle
  - 43 Fälle ohne Kontakt

Als Ursache für den unklaren zytologischen Befund ist bei 52 Abstrichen (8,7 %) bzw. bei 43 Frauen eine vorhergehende Strahlenbehandlung, bzw. deren Auswirkung auf das Zellbild anzusehen. 37 % der Frauen mit einem Pap.III

waren noch jünger als 30 Jahre, 26 % aber älter als 65 Jahre.

Bei 115 der 446 Pap.III - Fälle wurde eine ausreichende histologische Abklärung herbeigeführt.

Tab. 10: Histologische Diagnose bei 115 Fällen mit einem zytologisch "unklaren" Befund (Pap.III)

Histologie	Fälle	Prozentanteile+	
leichte bis mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel)	10	8,7	11,8
Carcinoma in situ (mit Grenzfällen)	17	14,8	20,0
Kollum-Karzinom	39	33,9	45,9
Korpus- u. Vulvakarzinom	30	26,1	----
unverdächtig	19	16,5	22,3
gesamt	115	100,0	100,0

+ Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die, nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen.

Bei 45,9 % der Patientinnen, die auf Grund eines Pap.III-Befundes histologisch abgeklärt wurden, ergab die Gewebeuntersuchung ein Kollum-Karzinom; bei 22,3 % ergab sich jedoch ein unverdächtiger Befund. Bei 31,8 % der zytologisch zweifelhaften Befunde erbrachte die Probeentnahme eine prämaligne Portioveränderung.

3.1.2. Pap.IIID

Der Befund Pap.IIID wurde in 0,85 % (597) der Gesamtabstriche von 1969-1972 erhoben; das sind 30,4 % der suspekten und positiven Abstriche.

Das "Schicksal" der Pap.IIID-Befunde ist in folgender Systematik aufgezeichnet.

insgesamt festgestellt
597 Abstriche bei 396 Frauen

- zytologisch "höher" geworden
  118 Abstriche (19,7 %) bei
  76 Frauen (19,2 %)
  - Pap.IVaGr. 8 Abstriche (1,3 %)
  - Pap.IVa 82 Abstriche (13,7 %)
  - Pap.IV 28 Abstriche (4,7 %)
- zytologisch negativ (Pap.I/II) geworden
  178 Abstriche (29,8 %) bei
  143 Frauen (36,1 %)
- als Pap.IIID histologisch abgeklärt
  175 Abstriche (29,6 %) bei
  92 Frauen (23,2 %)
  - 86 Fälle ausreichend (s. Tab. 3 u. 11)
  - 6 Fälle unzureichend
- nicht abgeklärt
  126 Abstriche (20,9 %) bei
  85 Frauen (21,5 %)
  - 13 Fälle noch in Kontrolle
  - 72 Fälle ohne Kontakt

Die Anteile der zytologisch negativ gewordenen und andererseits der histologisch abgeklärten Pap.IIID-Befunde ist nahezu gleich hoch (ca. 30 %). Der Vergleich von Abstrichzahl und Patientinnenzahl (178:143) bei der ersteren Gruppe zeigt, daß fast in jedem Fall bereits der zweite Abstrich (also der erste Kontrollabstrich) einen negativen Befund erbrachte. Bei der Gruppe der histologisch abgeklärten Pap.IIID-Befunde weist das Verhältnis 175:92 (Abstrichzahl: Patientinnenzahl) jedoch darauf hin, daß durchschnittlich fast in jedem Fall mit der histologischen Abklärung abgewartet worden war, bis ein zweiter gleichartiger Befund die zytologische Vorhersage erhärtete.

Die 86 ausreichend geklärten Pap.IIID-Fälle brachten folgende histologische Ergebnisse.

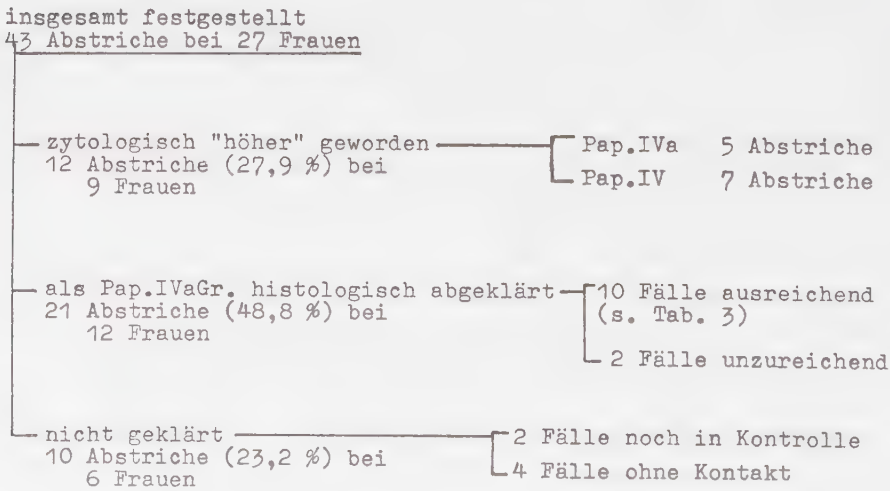
Tab. 11: Histologischer Befund bei 86 Fällen mit der zytologischen Voraussage: Dysplasie (leichten bis mittleren Grades)

Histologie	Fälle	Prozentanteil
leichte bis mittlere Dysplasie einfach atypisches Epithel	46	53,6
Grenzfall zum Ca. in situ	9	10,5
Carcinoma in situ	17	19,8
Kollum-Karzinom	5	5,6
unverdächtig	9	10,5

Einer näheren Erklärung bedürfen die 5 Fälle, die als Karzinom abgeklärt wurden. Als gemeinsames Merkmal liegt diesen die Tatsache zugrunde, daß es sich um bereits bestrahlte Karzinomrezidive handelte. In jedem Fall reiht sich dabei unter mehrere Pap.III-Befunde ein einzelner Pap.IIID ein. Prinzipiell (s. Seite 3) sind diese Patientinnen deshalb als IIID-Fälle zu führen, obwohl eine zusammenfassende zytologische Beurteilung diese Fälle als "zweifelhaft" einstufen würde.

3.1.3. Pap.IVaGr.

Der Befund Pap.IVaGr(enzfall) wurde in der Zeit von Dezember 1971 bis 1972 insgesamt 43 mal bei 27 Frauen erhoben. Die Abklärung dieser 43 Befunde ist im folgenden aufgezeichnet:



10 Fälle mit einem Pap.IVaGr. als höchsten Befund wurden histologisch ausreichend abgeklärt. Bei einer Patientin ergab sich dabei ein gutartiger Befund, während bei 9 Frauen eine prämaligne Portioveränderung festgestellt wurde: eine leichte und eine mittlere Dysplasie, 2 Grenzfälle zum Carcinoma in situ, 5 Carcinoma in situ.

3.1.4. Pap.IVa

Der Befund Pap.IVa wurde insgesamt 301 mal (0,42 %) erhoben; das sind 15,4 % aller suspekten und positiven Abstriche.

Das "Schicksal" dieser 301 Pap.IVa-Befunde zeigt die folgende Systematik auf:

insgesamt festgestellt
301 Abstriche bei 214 Frauen

- zytologisch "höher" geworden
  57 Abstriche (18,2 %) bei
  42 Frauen (19,6 %)
  - 57 Pap.IV-Abstriche (kein Pap.V-Abstrich)
- zytologisch negativ geworden
  7 Abstriche (2,3 %) bei
  7 Frauen (3,2 %)
- als Pap.IVa histologisch abgeklärt
  201 Abstriche (66,7 %) bei
  136 Frauen (63,5 %)
  - 135 Fälle ausreichend (s. Tab. 3 u. 12)
  - 1 Fall unzureichend
- nicht abgeklärt
  36 Abstriche (12,8 %) bei
  29 Frauen (13,7 %)
  - 1 Fall noch in Kontrolle
  - 28 Fälle ohne Kontakt

Bei 172 Fällen lag also ein Pap.IVa als höchster Befund vor. Von diesen wurden 135 (78,5 %) histologisch genügend abgeklärt. Die Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

Tab. 12 Histologische Diagnose bei 135 Fällen mit der zytologischen Voraussage: Carcinoma in situ (Pap.IVa).

Histologie	Fälle	Prozentanteil
leichte bis mittlere Dyspl. (einfach atypisches Epithel)	23	17,0
Grenzfall zum Ca. in situ	11	8,1
Carcinoma in situ	92	68,3
Kollum-Karzinom	7	5,1
unverdächtig	2	1,5

Bei 103 (76,4 %) der 135 Fälle mit der zytologischen Voraussage eines Carcinoma in situ erwieß sich diese als zutreffend. Bei 23 (17,0 %) Frauen mußte ein "Irrtum nach unten" bzw. eine leichte oder mittlere Dysplasie, bei 7 (5,1 %) ein "Irrtum nach oben" (Kollum-Karzinom) festgestellt werden. In 2 (1,5 %) Fällen ergab die histologische Untersuchung der Gewebeprobe "nur" eine schwere chronische Cervicitis ohne Malignitätszeichen; die Zytologie war also falsch positiv.

3.1.5. Pap.IV

Der Befund Pap.IV wurde insgesamt 256 mal (0,36 %) im Gesamtmaterial (Tab. 2) festgestellt. Der Anteil an den suspekten und positiven Abstrichen beträgt 13 % (Tab. 1). Das "Schicksal" der Pap.IV-Befunde zeigt die folgende Systematik:

insgesamt festgestellt
256 Abstriche bei 190 Frauen

- zytologisch zu Pap.V erhöht
  17 Abstriche (6,6 %) bei
  12 Frauen (6,3 %)
- zytologisch negativ (Pap.I/II) geworden
  1 Abstrich (0,4 %) bei
  1 Frau (0,5 %)
- als Pap.IV histologisch abgeklärt
  232 Abstriche (90,6 %)
  172 Frauen (90,6 %)
  - 171 Fälle ausreichend (s.Tab. 3 u. 13)
  - 1 Fall+ unzureichend
- nicht geklärt
  6 Abstriche (2,3 %) bei
  5 Frauen (2,6 %)

+Probeexcision ohne Abrasio; Hist.: "abnormes Plattenepithel ohne eindeutige Atypien; Pat. ist noch in Kontrolle.

Bei 178 Patientinnen lag ein Pap.IV als höchster Befund vor. Von diesen wurden 171 (96 %) histologisch ausreichend geklärt. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

Tab. 13 Histologischer Befund bei 171 Fällen mit der zytologischen Voraussage: invasiver Prozess oder noch Carcinoma in situ (Pap.IV).

Histologie	Fälle	Prozentanteile+	
leichte Dysplasie	10	5,8	6,1
Grenzfall z. Ca. in situ	6	3,4	3,6
Carcinoma in situ	84	49,2	51,8
Mikrokarzinom und frühe Stromainvasion (Ia)	22	12,9	13,6
Kollum-Karzinom (Ib-IV)	39	22,9	24,3
Korpus- und Vulvakarzinom	9	5,2	----
unverdächtig	1	0,6	0,6

+Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich nur auf die, am Collum uteri gestellten Diagnosen (162 Fälle).

Betrachtet man die Abklärungsergebnisse der 162 Fälle mit Kollum-Abstrichen für sich (also unter Ausschluß der Vulva- und Korpuszytologie), so zeigt sich, daß bei 151 (93,3 %) Frauen die zytologische Aussage "Pap. IV" richtig war. Ein "Irrtum nach unten" (leichte und mittlere Dysplasie) mußte bei 10 (6,1 %) Fällen festgestellt werden.

In einem Fall war die zytologische Diagnose Pap. IV falsch positiv: Pat. M. Paula, geb. 24.10.1923. Im Dezember 1969 auswärts Pap. IVa, im Februar 1970 auswärts Konisation, die histologisch ein gesteigert atypisches Plattenepithel erbrachte, dabei aber keine Angaben, ob im Gesunden entfernt; am 17.7.1970 zytol. Abstrich in der 1. UFK München Pap. IV (9937), am 4.8.1970 nochmals Pap. IV (10808); am 13.8.1970 abdominale Uterusexstirpation wegen gesteigert atyp. Plattenepithels mit der retrospektiven Erklärung, die Veränderungen wären bei der Konisation nicht im Gesunden entfernt worden. Im Operationspräparat konnten jetzt jedoch keinerlei Atypien festgestellt werden, sodaß die beiden Pap. IV-Befunde, die erst kurz vor der Operation erhoben wurden (s.o.) als falsch betrachtet werden müssen.

3.1.6. Pap.V

Der Befund Pap.V wurde insgesamt 170 mal bei 143 Frauen gestellt; das sind 0,24 % der Gesamtabstriche und 8,7 % der suspekten und positiven Abstriche (s. Tab. 1 u. 2). Von diesen 143 Fällen blieben 2 ohne Klärung. Es handelt sich dabei um zwei 70-jährige Frauen mit karzinomatöser Portio und Postmenopausenblutung, die mehrmaligen Aufforderungen zu weiteren Untersuchungen keine Folge leisteten. In allen übrigen 141 Fällen brachte die Histologie ein positives Ergebnis.

Tab. 14 Histologischer Befund bei 141 Fällen mit der zytologischen Voraussage: Karzinom (Pap.V).

Histologie	Fälle	Prozentanteil+	
leichte Dysplasie	4	2,8	3,2
Carcinoma in situ	21	14,9	17,2
Mikrokarzinom u. frühe Stromainvasion (Ia)	4	2,8	3,2
Kollum-Karzinom (Ib-IV)	93	66,0	76,4
Korpus- und Vulvakarzinom	19	13,5	----

+Die Spalte 2 der Prozentanteilt bezieht sich nur auf die, am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen (122 Fälle).

Bei 97 (79,6 %) der 122 Patientinnen mit einem Pap. V aus dem Bereich des Collum uteri konnte ein entsprechender invasiver Prozess histologisch nachgewiesen werden. In 25 (20,4 %) Fällen mußte ein "Irrtum nach unten" hingenommen werden (in 17,2 % ein Carcinoma in situ, in 3,2 % eine leichte Dysplasie) . Ein falsch positiver Befund wurde nicht festgestellt.

Tab. 15: Zusammenfassung der prospektiv errechneten Treffsicherheit (Fallzahl und Prozentanteil) der einzelnen Papanicolaou-Gruppen.

höchster zyt. Befund	negative Histologie	leichte bis mittl. Dysplasie	Grenzfall z. Ca. in situ	Carcinoma in situ	Mikrokarz. u. frühe Stromainv.	Kollum-Karzinom Ib-IV	richtige Voraussage
Pap.IIID	9 10,5 %	46 53,6 %	9 10,5 %	17 19,8 %		5 5,6 %	64,1 %
Pap.IVaGr.	1 10,0 %	2 20,0 %	2 20,0 %	5 50,0 %			90,0 %
Pap.IVa	2 1,5 %	23 17,0 %	11 8,1 %	92 68,3 %	3 2,2 %	4 2,9 %	76,4 %
Pap.IV	1 0,6 %	10 6,1 %	6 3,6 %	84 51,8 %	22 13,6 %	39 24,3 %	93,3 %
Pap.V		4 3,2 %		21 17,2 %	4 3,2 %	93 76,4 %	79,6 %

3.2. Treffsicherheit, retrospektiv aus der Zahl der jeweiligen pathologischen Veränderungen errechnet.

Bei der retrospektiven Beurteilung der zytologischen Treffsicherheit werden also der jeweiligen pathologisch-histologischen Veränderung (=100 %) die zytologischen Befunde gegenübergestellt, die zu einer Abklärung Anlaß gaben. Da in vielen Fällen der Gewebeentnahme mehrere Abstrichuntersuchungen (ca. 2,1 pro Patientin) vorausgehen, soll die Treffsicherheit zum einen für den höchstbefundeten Abstrich (der grundsätzlichen Methodik der vorliegenden Arbeit folgend) errechnet werden, zum anderen auch für den ersten, zweiten und letzten Abstrich (vor der Probeentnahme) bei Fällen, in denen mehrere zytologische Befunde vorlagen.
In den folgenden Tabellen sind also folgende Gruppierungen der Treffsicherheit vorgenommen worden:

Spalte I: Treffsicherheit des höchsten Befundes beim gesamten Patientengut;

Spalte II: Treffsicherheit bei Fällen, bei denen nur ein einziger zytologischer Befund vorliegt;

Spalte III: Treffsicherheit bzw. deren Änderung bei Fällen, in denen zwei zytologische Befunde vorliegen;

Spalte IV: Treffsicherheit bzw. deren Änderung bei Fällen mit drei und mehr Abstrichuntersuchungen, wobei die zytologische Vorhersage des ersten Abstriches mit der des letzten (vor der Probeentnahme) zu vergleichen ist; diesen Ergebnissen wird die Treffsicherheit des Abstriches gegenübergestellt, der bei mehreren Kontrollen als höchster befundet wurde.

3.2.1. einfach atypisches Epithel

Tab. 16: Zytologische Treffsicherheit in % beim einfach atypischen Epithel bzw. bei leichter bis mittlerer Dysplasie (95 Fälle).

Pap.	I höchster Smear insgesamt, n=95	II ein Smear n=37	III zwei Smears n=27		IV drei Smears u. mehr n=31		
			1.	2.	1.	letzter	höchster
III	10,5	10,8	33,3	29,5	16,1	6,4	
IIID	48,4	37,7	40,8	48,2	77,5	61,3	61,3
IVaGr. IVa	26,4	27,2	25,9	18,6	3,2	22,6	25,8
IV	10,5	18,9				9,7	9,7
V	4,2	5,4		3,7	3,2		3,2

Als zytologisch absolut richtige Vorhersage für das einfach atypische Epithel ist nur der Pap.IIID zu bewerten. Seine Treffsicherheit beträgt, gemessen an der Gesamtzahl dieser Veränderungen (Spalte I) 48,4 %. Bei sofortiger Abklärung nach Entnahme eines einzigen Abstriches (Spalte II) ist nur in 37,7 % eine absolute Übereinstimmung festzustellen. Die besten Übereinstimmungsergebnisse lassen sich erzielen, wenn mehrere Abstrichuntersuchungen vorgenommen werden (Spalte IV). Dies zeigt sich noch deutlicher, wenn man den Pap.IVa als

"bedingt richtige" (BAYRLE) Vorhersage einer einfachen Atypie betrachtet. Die Treffsicherheit beträgt dann 87,1 % bei Entnahme mehrerer Abstriche und unter Berücksichtigung des höchsten Befundes. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Treffsicherheit in Abhängigkeit von der Abstrichzahl stellen sich graphisch folgendermaßen dar:

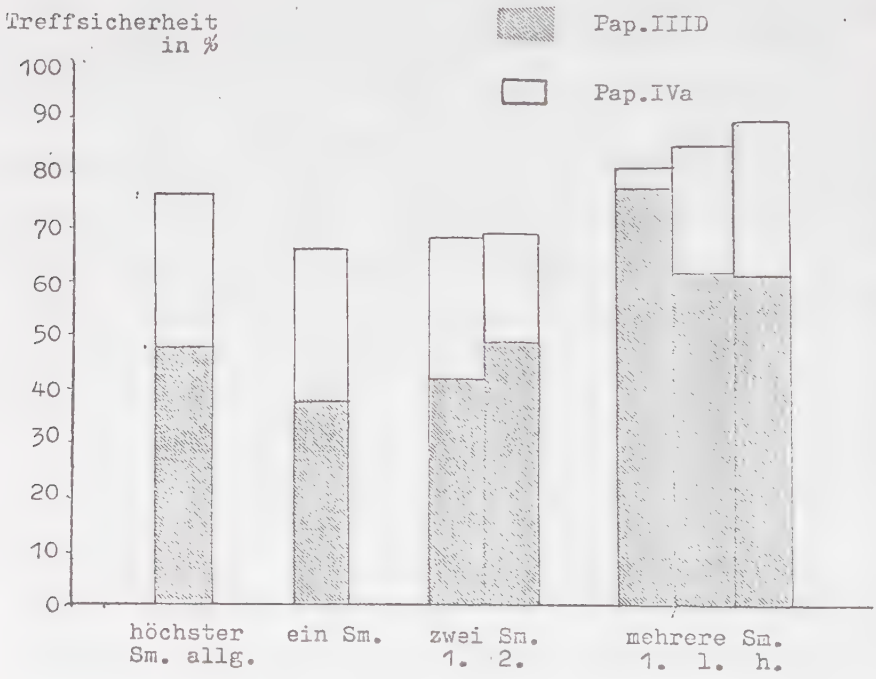


Abb. 1: Treffsicherheit der zytologischen Vorhersage des einfach atypischen Epithels bei Berücksichtigung mehrerer Abstriche (l.=letzter, h.=höchster)

Bis zur histologischen Abklärung des einfach atypischen Epithels wurden durchschnittlich 2,38 zytologische Abstriche pro Patientin angefertigt.

3.2.2. Grenzfall zum Carcinoma in situ

Als zytologische Relevanz zum Übergang (Grenzfall) zum Carcinoma in situ wurde der Pap.IVaGr. eingeführt. Dieser Befund wurde jedoch nur in zweien von insgesamt 32 Fällen als höchster gegeben (s. Tab. 3). In den meisten Fällen waren Pap.IVa und Pap.IIID-Befunde festgestellt worden. Faßt man die Befunde Pap.IIID, IVaGr. und IVa zusammen als "richtige" Vorhersage eines histologischen Grenzfalles zum Carcinoma in situ, so zeigt sich folgende Treffsicherheit:

Tab. 17: Treffsicherheit in % beim Grenzfall zum Carcinoma in situ (32 Fälle).

Pap.	I höchster Smear im Gesamtmaterial, n=32	II ein Smear n=7	III zwei Smears n=10		IV drei Smears u. mehr n=15		
			1.	2.	1.	letzter	höchster
IIID IVaGr. IVa	68,7	59,1	70,0	50,0	73,3	80,0	80,0

Die besten Übereinstimmungsergebnisse (80,0 %) lassen sich erzielen bei Entnahme von drei oder mehr Abstrichen unter

Zugrundelegung des höchsten oder des letzten Befundes. Die durchschnittliche Abstrichzahl pro Patientin mit einem Grenzfall zum Carcinoma in situ beträgt 2,47.

3.2.3. Carcinoma in situ

Tab. 18: Zytologische Treffsicherheit in % beim Carcinoma in situ (235 Fälle).

Pap.	I höchster Smear insgesamt, n=235	II ein Smear n=83	III zwei Smears n=79		IV drei Smears u. mehr n=73		
			1.	2.	1.	letzter	höchster
neg.	0,9	2,5					
III	6,5	12,5	17,6	8,8	31,9	7,9	1,4
IIID	7,4	6,3	16,4	6,3	27,8	15,6	5,6
IVaGr.+ IVa	41,6	40,0	39,4	49,4	20,9	41,4	44,5
IV	35,0	23,7	25,4	29,2	18,1	29,6	41,6
V	8,6	15,0	1,2	6,3	1,3	5,5	6,9

+ Ein Pap.IVaGr. wurde nur in 5 Fällen als höchster Befund gegeben. Die entsprechenden geringen Prozentanteile werden deshalb denjenigen des Pap.IVa zugerechnet.

Als zytologisch absolut richtige Vorhersage für das Carcinoma in situ ist der Pap.IVa zu bewerten. Seine Treffsicherheit im Gesamtmaterial (n=235), gemessen am höchsten Abstrich

beträgt 41,6 % (Spalte I). Werden zwei Abstrichuntersuchungen vorgenommen, so wird bei der zweiten mit 49,4 % die größte Treffsicherheit erreicht (Spalte III). Bei der Gruppe der Patientinnen mit drei und mehr Abstrichuntersuchungen (Spalte IV) ist eine auffallende Zunahme der Übereinstimmung vom ersten zum letzten Smear um ca. 20 % festzustellen. Dies erklärt sich einerseits durch eine Steigerung vieler IIID-Befunde auf Pap.IVa - der Pap.IIID nimmt dementsprechend von 27,8 % auf 5,6 % ab - andererseits auch durch eine weitgehende Klärung der zweifelhaften Befunde - sie sinken von 31,9 % auf 1,4 %.

Die Änderung der Treffsicherheit in Abhängigkeit von der Abstrichzahl stellt sich graphisch folgendermaßen dar:

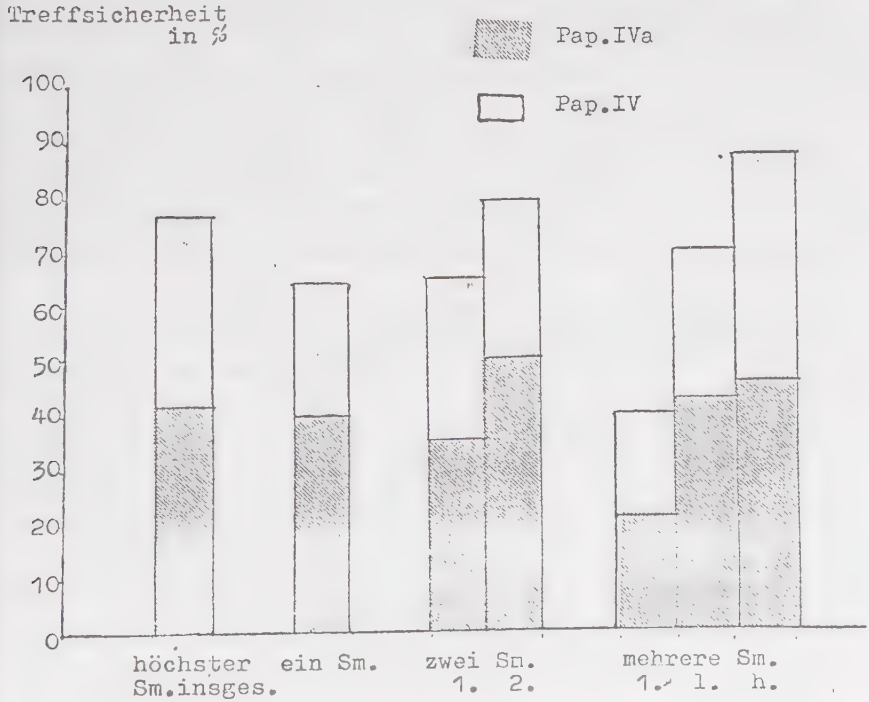


Abb. 2: Änderung der Treffsicherheit beim Carcinoma in situ

Bewertet man den Pap.IV als "bedingt richtige" Vorhersage für ein Carcinoma in situ, so zeigt sich auch hier deutlich, daß die größte Treffsicherheit mit 86,1 % (Spalte IV in Tab. 18 und Abb. 2) zu erreichen ist, durch Entnahme mehrerer Smears, wobei der höchste Befund in Bezug zur Histologie gesetzt wird.
Die durchschnittliche Abstrichzahl pro Patientin mit einem Carcinoma in situ betrug 2,27.

3.2.4. Mikrokarzinom und frühe Stromainvasion

Die Vorhersage von Mikrokarzinom und früher Stromainvasion ist differentialzytologisch nicht zu trennen. Die Treffsicherheit der Zytologie soll daher für beide frühinvasive Veränderungen gemeinsam betrachtet werden. Zur besseren Übersicht, und um bei der relativ geringen Fallzahl (33 Patientinnen) eine deutlichere Aussage machen zu können, werden Pap.III und IIID (letzterer wurde insgesamt nur einmal gegeben) als "suspekt", Pap.IVa, Pap.IV und Pap.V als "positiv" zusammengefaßt. Negativ wurde kein Abstrich beurteilt.

Tab. 19: Zytologische Treffsicherheit in % bei den frühinvasiven Karzinomen (33 Fälle).

Beurteilg.	I höchster Smear insgesamt, n=33	II ein Smear n=18	III zwei Smears n=8		IV drei Smears u. mehr n=7		
			1.	2.	1.	letzter	höchster
susp.	12,1	16,7	25,0	12,5	40,9		
pos.	87,9	83,3	75,0	87,5	59,1	100	100

Bei Entnahme mehrerer Zellabstriche war in sämtlichen Fällen der höchste Befund ein positiver (Spalte IV).

3.2.5. Kollum-Karzinom

Das Ergebnis der zytologischen Vorhersage des Kollum-Karzinoms ist in Tab. 20 dargestellt. Zur besseren Übersicht sind die Befunde in negative, suspekte (darin sind 5 Pap.IIID enthalten) und positive (darin sind 4 Pap.IVa enthalten) zusammengefaßt.

Tab. 20: Zytologische Treffsicherheit in % beim Kollum-Karzinom (178 Fälle).

Beurteilg.	I höchster Smear insgesamt, n=178	II ein Smear n=132	III zwei Smears n=32		IV drei Smears u. mehr n=14		
			1.	2.	1.	letzter	höchster
neg.	1,1	1,5					
susp.	22,6	22,9	31,3	21,9	42,9	28,7	21,5
pos.	76,3	75,6	68,7	78,1	57,1	71,3	78,5

Die Treffsicherheit des höchsten Abstrichbefundes im Gesamtmaterial beträgt 76,3 % (Spalte I). Wurden zwei Zellabstriche gemacht, meist auf Grund eines zweifelhaften Befundes beim ersten, so verbesserte sich die Treffsicherheit vom ersten zum zweiten Smear um ca. 10 % (Spalte III). Das beste Ergebnis in der Vorhersage des Kollum-Karzinoms bringt mit 78,5 % der höchste Abstrich, der sich aus drei und mehr Befunden ergibt (Spalte IV). Die durchschnittliche Abstrichzahl pro Patientin mit einem Kollum-Karzinom beträgt 1,28.

Tab. 21: Zusammenfassung der retrospektiv errechneten Treffsicherheits-Quoten (Fallzahl und Prozentanteil) der einzelnen Papanicolaou-Gruppen. Richtige und "bedingt richtige" Vorhersagen sind doppelt eingefaßt.

Histologie	Pap.III	IIID	IVaGr.	IVa	IV	V
leichte bis mittlere Dysplasie n= 95	10 10,5%	46 48,4%	2 2,1%	23 24,3%	10 10,5%	4 4,2%
Grenzfall zum Carcinoma in situ n= 32	2 6,2%	9 28,1%	2 6,2%	11 34,4%	6 18,7%	1 3,1%
Carcinoma in situ n= 235	15 6,5%	17 7,4%	5 2,1%	92 39,5%	84 35,0%	20 8,6%
Mikrokarzinom u. frühe Stromainvas. n= 33	4 12,1%			3 9,1%	22 66,6%	4 12,1%
Kollum-Karzinom n= 178	35 22,6%	5 2,8%		4 2,2%	39 21,9%	93 52,2%

4. Positiver Abstrich in der Schwangerschaft

Wird bei einer Schwangeren ein positiver oder verdächtiger zytologischer Abstrichbefund erhoben, steht man vor der Frage, ob man noch während der Gravidität abklären muß, oder ob bei regelmäßigen Kontrollen (in 3-4 wöchigem Abstand) die Geburt abgewartet werden kann. An der 1. UFK. wurden in den Jahren 1969-1972 bei 54 schwangeren Frauen unklare und positive Abstriche festgestellt. Verteilung, Anzahl und Abklärung der höchsten Befunde dieser Patientinnen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Pap.	histologisch abgeklärt		negativ geworden		ungeklärt	gesamt
	während der Schwangerschaft	nach der Schwangerschaft	während der Schwangerschaft	nach der Schwangerschaft		
IIII			6	3	1	10
IIID		1	7	10	6	24
IVa	6	3			3	12
IV	5	2				7
gesamt	11	6	13	13	10	53

Tab. 22: Verteilung und Abklärung der unklaren und positiven Abstriche (höchste Befunde) bei 53 Schwangeren.

Von den 53 Fällen wurden noch während oder nach der Schwangerschaft 26 negativ, wobei diesen durchwegs Pap.III und Pap.IIID Befunde zugrunde lagen (Tab. 22) Die meisten der "unverdächtig" gewordenen Patientinnen konnten auch in den nächsten Jahren kontrolliert werden und blieben dabei weiterhin negativ.
Die Befunde von 17 Patientinnen wurden nach folgendem Vorgehen histologisch abgeklärt:

6 Fälle: zytologische Kontrollen während der Schwangerschaft, diagnostische Gewebeentnahme bzw. Uterusexstirpation nach der Schwangerschaft. (Tab. 23)

3 Fälle: zytologische Kontrolle bis kurz vor den Geburtstermin, dann Gewebeentnahme bzw. Uterusexstirpation. (Tab. 24)

8 Fälle: nur kurz zytologische Kontrollen, dann diagnostische Gewebeentnahme während der Schwangerschaft. (Tab. 25)

Die folgenden Tabellen sollen einen zusammenfassenden Überblick über Entwicklung, Abklärungsmethode und -ergebnis dieser drei Gruppen geben.

Tab. 23: Gruppe 1: Abklärung von positiven zytologischen Befunden nach der Schwangerschaft.

erster pos. Pap. u. SSW.	letzter pos. Pap. u. SSW.	Methode u. Zeitpunkt d. Gewebeentnahme	Histologie
IVa 10.Wo.+	IVa 20.Wo.	vag. Uterusexst. 2 Jahre nach der Entbindung	Carcinoma in situ im Gesunden
IIID 22.Wo.	IIID 29.Wo.	Ko. + Ab. 1 Monat nach der Entbindung	schwere Dysplasie im Gesunden
IV 39.Wo.		vag. Uterusexst. 2 Monate nach der Entbindung Sterilis.wunsch	Carcinoma in situ mit früher Stromainvasion
IIID 9.Wo.	IVa 36.Wo.	Ko. + Ab. 4 Monate nach der Entbindung	Grenzfall zum Carcinoma in situ
IVa 6.Wo.	IVa 35.Wo.	Ko. + Ab. 4 Monate nach der Entbindung	Carcinoma in situ nicht im Gesunden, neg. Kontrollen
IVa 15.Wo.	IV 34.Wo.	Ko. + Ab. 2 Monate nach der Entbindung	Carcinoma in situ im Gesunden

+Dieser Fall sei stellvertretend für die anderen und als Beispiel einer zytologischen Verlaufskontrolle eingehender dargestellt:

Pat. M.C., geb. 3.3.39: Dez. 1971 auswärts pos. Pap., daraufhin Ko.: Carcinoma in situ (nicht im Ges.); Überweisung

in 1. UFK. zur weiteren Abklärung bei dringendem Kinderwunsch. Hier 3 mal Pap.IV, hierauf (23.3.72) Ko.+Ab.: Carcinoma in situ, nicht im Gesunden. Am 11.7.72 Pap.IVa bei 10. SSW.; Kontrollen: Pap.IVa u. IIID; am 23.12.72 vorzeitiger Blasensprung (33.SSW.) und Entbindung,Kind lebt; zytologische Kontrollen: Pap.IVaGr. und Pap. IVa; am 4.3.74 schließlich vag. Uterusexstirpation, Hist.: "Carcinoma in situ".

Tab. 24: Gruppe 2: Abklärung kurz vor dem Geburtstermin.

erster pos. Pap. u. SSW.	letzter Pap. vor der Abklärung,SSW.	Methode der Gewebegewinnung u. SSW.	Histologie	weitere Abklärung
IV 8.Wo.	IV 39.Wo.	P.E. 40.Wo.	gesteigert atyp. Epith. nicht im Ges.	Sectio mit Uterusexst. am Termin
IIID 26.Wo.	IV 34.Wo.	Ko. 37.Wo.	gesteigert atyp. Epith. im Gesunden	normale Geburt am Termin
IV auswärts	IVa 35.Wo.	Porro'sche Op. 36.Wo. nach Sectio (Kind lebt)	Plattenepithelkarz. I	Bestrahlung mehrere Rez.

Tab. 25: Gruppe 3: Histologische Abklärung noch während der Schwangerschaft.

erster pos. Pap. u. SSW.	letzter pos. Pap. u. SSW.	Methode der Gewebegewinnung u. SSW.	Histologie	weitere Abklärung bzw. Komplikationen
IV 8. Wo.	IV 18.Wo.	Ko. 22.Wo.	Carcinoma in situ, im Gesunden entf.	Geburt am Termin, neg. zyt. Kontrollen
IVa 7.Wo.	IVa 13.Wo.	Ko. 13.Wo.	gesteigert atyp.Epithel wahrscheinl. nicht im Ges.	neg.Kontrollen 34.Wo.intraut. Fruchttod, vorzeitiger Blasensprung
IVa 8.Wo.	IVa 12.Wo.	Ko. 13.Wo.	gesteigert atyp.Epithel wahrscheinl. nicht im Ges.	Uterusexstirb. 14.Wo.,Endometriose
IV bei Frühgravid.	IV 1 Wo.nach 1. Pap.	Ko. bei Frühgravid.	gesteigert atyp.Epithel wahrscheinl. nicht im Ges.	7 Tage nach Ko. Abort u. Abrasio, neg. zyt. Kontrollen
IV 7.Wo.	IV 7.Wo.	Ko. 8.Wo.	gesteigert atyp.Epithel nicht im Ges.	neg. zyt. Kontrollen, Geburt unbekannt
IVa 23.Wo.	IVa 28.Wo.	Ko. 20.Wo. (auswärts)	gesteigert atyp.Epithel nicht im Ges.	Entbindung am Termin,Uterusexst.:gesteigert atyp. Ep.
IVa 16.Wo.	IVa 31.Wo.	Ko. 33.Wo	schwere Dysplasie,nicht im Gesunden	weiteres unbekannt
IVa 9.Wo.	IVa 12.Wo.	Ko. 13.Wo.	gesteigert atyp.Epithel nicht im Ges.	Entbindung am Termin,Uterusexst.:gesteigert atyp. Ep.

Bei 3 der 8 Fälle, die während der Schwangerschaft abgeklärt wurden lag ein Pap.IV, bei 5 ein Pap.IVa als höchster Befund vor. Bei Berücksichtigung aller Abstriche zeigt sich, daß in jedem dieser Fälle mindestens 2 zytologisch positive Abstriche vorlagen, die sich bei keiner Patientin in ihrem Befundgrad änderten, wenn man den ersten in der Schwangerschaft entnommenen Abstrich vergleicht mit dem letzten vor der Abklärung.
Als bioptische Methode wurde in allen Fällen eine flache Konisation angewandt. Trotz dieser Einschränkung der Gewebeentnahme konnten die pathologischen Veränderungen einmal im Gesunden entfernt werden. Dreimal wurde die Atypie "wahrscheinlich nicht im Gesunden", viermal "nicht im Gesunden" entfernt. Der Zeitpunkt der Konisation lag bei den 8 Patientinnen zwischen "Frühgravidität" und der 33. SSW.
Als histologische Diagnose ergab sich bei 7 Fällen ein "Carcinoma in situ" bei einem Fall eine "schwere Dysplasie". Bei 3 Frauen verliefen Schwangerschaft und Geburt (am Termin) normal. Über Verlauf der letzten Schwangerschaftswochen und der Geburt bei 2 Schwangeren ist uns leider nichts bekannt.
Bei einer Patientin kam es 7 Tage nach der Konisation (bei Frühgravidität) zum Abort. Bei einer 39.-jährigen Frau wurde 1 Woche nach der Konisation (gesteigert atypisches Epithel, wahrscheinlich nicht im Gesunden entfernt) eine Uterusexstirpation durchgeführt, wobei histologisch

keine Plattenepithelatypien mehr gefunden wurden.
Bei einer anderen Patientin kam es in der 34. SSW, 21 Wochen nach der Konisation, zum intrauterinen Fruchttod und vorzeitigen Blasensprung.
Auffallend bei der Betrachtung der Abstrichbefunde in der Schwangerschaft ist der relativ hohe Anteil an Pap. IIID-Befunden. Insgesamt wurden bei den 53 schwangeren Frauen mit auffälligen Abstrichen 38 Dysplasie-Abstriche festgestellt. Dies macht einen Anteil von 43 % aus bei 88 zweifelhaften und positiven Smears. Im Vergleich zum Anteil der IIID-Befunde in unserem Gesamtmaterial (Tab.1) sind dies 13 % mehr.
Einen signifikanten Unterschied zwischen Graviden und Nichtgraviden zeigt das weitere Schicksal der IIID-Befunde auf. Bei ersteren wurden 73,7 % der Abstriche nach der Schwangerschaft negativ. 10,5 % wurden histologisch abgeklärt -siehe Tab. 23, 24, 25- 15,8 % blieben ungeklärt. In unserem Gesamtmaterial dagegen wurden nur 29,8 % der IIID-Befunde negativ (siehe Darstellung S. 22). Während der Schwangerschaft scheinen also gehäuft Dysplasiezellen aufzutreten, die sich dann nach der Geburt wieder verlieren.

5. Klinische Beurteilung

5.1. Symptomatologie

Von den 95 Patientinnen mit einfach atypischem Epithel (leichter bis mittlerer Dysplasie) kamen 61 zu einer Routine- bzw. Vorsorgeuntersuchung in die Klinik. 24 Patientinnen hatten unspezifische gynäkologische Beschwerden, wobei hierzu auch Kreuz- und "Unterleibsschmerzen" sowie Zwischenblutungen gerechnet werden. 10 Patientinnen (10,5 %) boten eine gewisse Hinweissymptomatik (Tab. 27).
Von den 267 Frauen mit einem Grenzfall zum Carcinoma in situ bzw. einem Carcinoma in situ waren 174 beschwerdefrei bzw. symptomlos. 66 Patientinnen gaben unspezifische Symptome an, wobei 31 mal Unterleibs- und Kreuzschmerzen und 15 mal Metrorrhagien im Vordergrund standen. In 27 Fällen (10,2 %) fanden sich Hinweissymptome (Tab. 27).

Bei den 33 frühinvasiven Karzinomen zeigten 23 keinerlei Symptome, während 10 Beschwerden bzw. Hinweissymptome angaben (Tab. 27).
Von den 178 Patientinnen, bei denen ein Kollum-Karzinom festgestellt wurde, gaben 28 keinerlei Symptome bei der Erstuntersuchung an. 5 Frauen hatten Descensus- bzw. Mammabeschwerden. 145 Patientinnen (81,5 %) zeigten Hinweissymptome (Tab.27), wobei hierzu auch Kreuz- und/oder Unterleibsschmerzen gezählt werden, die als Zeichen fortgeschrittenen Krebswachstums im kleinen Becken gewertet werden können (LOHE).

Bei 14 der 178 Karzinome handelt es sich um Rezidive eines früher festgestellten und behandelten Karzinoms, wobei 9 keinerlei Symptome zeigten. Bei 37 Patientinnen war auswärts bereits ein Karzinom verifiziert worden. Die Diagnose wurde aber in unserer Klinik durch eine kleine Gewebeentnahme noch einmal gesichert.

Tab. 26: Prozentanteile der Hinweissymptome zeigenden Patientinnen am Gesamtmaterial der prämalignen und malignen Plattenepithelveränderungen der Portio.

Histologie	mit Hinweis-symptomen	ohne Hinweis-symptome
leichte bis mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel) n= 95	10,5	89,5
Carcinoma in situ (und Grenzfälle) n= 263	10,2	89,8
MiK. und fr. Str. n= 33	21,2	78,8
Kollum-Karzinom n= 178	81,5	18,5

Art und Verteilung der Hinweissymptome gibt die folgende Tabelle wider. Sie drückt sämtliche Beschwerden zahlenmäßig aus, die angegeben wurden, sodaß die Anzahl der Symptome die Zahl der davon betroffenen Patientinnen übersteigt.

Histologie	genitale Blutung			bräunlich-roter Fluor	Schmerzen
	Kont.-Bl.	nach der Menopause	Metrorrhagien		
leichte bis mittlere Dysplasie 10 Pat.	2	6		2	
Carcinoma in situ (und Grenzfälle), 27 Pat.	7	9		11	
MiK. und fr.Str. 7 Pat.	2	1	3	1	
Kollum-Karzinom 145 Pat.	15	64	27	27	21
gesamt	26	80	30	41	21
% von 189 Pat.	13,8 %	42,3 %	15,9 %	21,7 %	11,1%

Tab. 27: Hinweissymptomatik der prämalignen und malignen Portioepithel-Veränderungen.

Im Vordergrund der Verdachtssymptome steht die Blutung nach der Menopause, die bei 42,3 % der klinisch auffälligen Frauen festgestellt wurde. Betrachtet man die Gruppe von Frauen, die bereits im Klimakterium war, für sich, so beträgt die Häufigkeit dieses Symptoms 68,7 %.

Bei 21,7 % der Frauen mit Beschwerden stand der bräunlichrote Fluor im Vordergrund. Das wichtige diagnostische Kriterium "Kontaktblutung" wurde von 13,8 % der Frauen mit Beschwerden angegeben.

5.2. Portiobefund

Tab. 28: Zusammenfassung der Portiobefunde. Prozentangaben bezogen auf die Zahl der Patientinnen.

Befund	einf.Atypie l.-m.Dyspl.	Ca. in situ u. Grenzf.	frühinvas. Karzinome	Kollum-Karzinom
unauffällig	68,5 %	63,2 %	69,7 %	10,1 %
nicht beurteilbar	5,2 %	3,8 %		5,0 %
Beobachtungsfall	12,7 %	14,4 %		5,0 %
verdächtig	13,6 %	18,6 %	24,2 %	30,5 %
klinisches Karzinom			6,1 %	49,4 %

Bei ca. 30 % der prämalignen Plattenepithelveränderungen war auch eine auffällige Portio festzustellen.
Bei den Frauen mit einem Kollum-Karzinom war in 80 % durch den Portiobefund bereits ein Hinweis auf eine maligne Plattenepithelveränderung gegeben. Immerhin aber zeigte sich bei 10,1 % (18 Frauen) der Karzinompatientinnen eine völlig unauffällige Portio. 12 dieser 18 Frauen wiesen auch keinerlei Symptomatik auf. 6,7 % (12 von 178 Fällen) der Karzinome (Stad. Ib-IV) wurden also allein durch einen auffälligen zytologischen Befund entdeckt. Der Vergleich von Symptomatologie und Portiobefunden bei den frühinvasiven Karzinomen (Ia) ergibt 51,5 % (17 von 33) allein durch die

Zytologie entdeckte Fälle.

Die Portiobefunde wurden größtenteils makroskopisch, teils auch kolposkopisch erhoben.

Aspekt	einf.Atypie l.-m.Dyspl.	Carc.in situ und Grenzf.	frühinvasive Karzinome	Kollum-Karzinom
klinisches Karzinom			2	88
verdächtig				
Leukoplakie	4	16	1	2
Felderung		2	1	2
Gefäßzeichnung	1	7	2	10
Kontaktblutung	7	13	2	21
suspekte, irreguläre Po. bzw. Ektopie	4	14	4	27
Beobachtungsfall				
Polyp	3	5		1
Erythroplakie	6	21	2	5
atyp. Umwandlungszone	5	8		
Erosion	4	9		9
nicht zu beurteilen	5	10		9
unauffällig	65	1[illegible]6	23	18

Tab. 29: Makroskopische und kolposkopische Portiobefunde

Die Gesamtzahl der Portiobefunde übersteigt die Anzahl der betroffenen Patientinnen, da sämtliche erkennbaren Veränderungen in die Tabelle aufgenommen sind.
Beim einfach atypischen Epithel stehen die Erythroplakie und überraschenderweise die Kontaktblutung im Vordergrund der Portioveränderungen.
Beim Carcinoma in situ sind die Erythroplakie (22,1 % der Veranderungen) und die Leukoplakie (16,8 % der Veränderungen) gehäuft zu beobachten.
Bei den frühinvasiven Karzinomen wurde am häufigsten eine irreguläre, allgemein suspekte Portio gesehen. Wesentliche Unterschiede zwischen Mikrokarzinom und früher Stromainvasion konnten betreffs des Portioaspektes nicht festgestellt werden.
Das Kollum-Karzinom ist meist schon an einer karzinomatös veränderten Portio zu diagnostizieren (58,3 % aller beobachteten Auffälligkeiten). Häufig sind auch die suspekte, irreguläre Portio (17,8 %) und die kontaktblutende Portio (13,9 %) anzutreffen.

5.3. klinische Karzinomstadien

Bei 206 der 211 Kollum-Karzinome konnte das klinische Stadium des Karzinoms erfaßt werden. Die Diagnose "Kollum I" wurde bei 48,5 % (Ia: 16 %; Ib: 32,5 %), "Kollum I-II" bei 2,4 %, "Kollum II" bei 28,1 %, "Kollum II-III" bei 1,9 %, "Kollum III" bei 18,9 % der Frauen und "Kollum IV" bei einer Frau gestellt.

6. Sicherung der histologischen Diagnose

Art und Häufigkeit der angewandten Methodik der diagnostischen Gewebeentnahme zur Abklärung der prämalignen und malignen Portioveränderungen zeigt die folgende Tabelle 30 auf:

Tab. 30:

Methodik der Gewebeentnahme	einf. atyp. Epithel n = 95	Grenzfall z. Ca. in situ n = 32	Carcinoma in situ n = 235	Karzinome	
				frühinvasive n = 33+	fortgeschritten n = 178++
Konisation + Abrasio	70 73,6 %	25 78,1 %	184 78 %	25 75,7 %	34 19,1 %
Konisation	12 12,6 %	1	23 9,7 %	2 6,0 %	8 4,5 %
Uterusexstirpat. ohne vorhergehende Gewebeentnahme	5 5,8 %	1	9 3,8 %	2 6,0 %	3 1,7 %
Stumpfexstirpation	3 3,1 %		2	2 6,0 %	2 1,2 %
Portioabschabung+Abrasio	2 2,1 %	3 9,3 %	6 2,6 %	1	2 1,2 %
Probeexcision + Abrasio	1	1	2		17 9,5 %
Probeexcision		1	9 3,8 %		93 52,2 %
Abrasio	2				14 7,8 %

+In einem Fall diagnostische Gewebeentnahme auswärts;

++In vier Fällen diagnostische Gewebeentnahme auswärts;

Von allen Methoden der diagnostischen Gewebeentnahme wurde die Konisation am häufigsten angewandt (ca. 85 %). Bei 75 % der Fälle wurde nach der Konisation noch eine fraktionierte Abrasio vorgenommen. Läßt man die Fälle mit einem fortgeschrittenen Karzinom außer Betracht, so zeigt sich, daß bei den 304 Patientinnen, bei denen eine Konisation und eine Abrasio vorgenommen wurden, die Portioveränderungen 135 mal (44,4 %) im Gesunden, 98 mal (32,4 %) nicht im Gesunden und 68 mal (22,5 %) fraglich im Gesunden entfernt worden waren. In drei Fällen nahm der Histologe keine Stellung zum Erfolg der Gewebeentnahme.

Bei den 38 Frauen, bei denen nur eine Konisation als diagnostische Methode eingesetzt wurde, konnten die Veränderungen 16 mal (42,1 %) im Gesunden, 17 mal (44,7 %) nicht im Gesunden und 5 mal (13,2 %) fraglich im Gesunden entfernt werden.

Die Uterus- bzw. Stumpfexstirpation ohne vorhergehende "kleine Gewebeentnahme" wurde bei 5,0 % aller histologisch abgeklärten Portioveränderungen vorgenommen. Bei den 9 Stumpfexstirpationen stimmte die zytologische Vorhersage in jedem Fall zumindest "bedingt richtig" mit der histologischen Diagnose (siehe Tab. 30) überein. Bei 4 dieser 9 Patientinnen war früher ein Uterus myomatosus entfernt worden, bei 2 Fällen ein karzinomatöser Uterus und bei 3 Fällen war die Ursache der früheren Uterusexstirpation nicht mehr erforschbar.

Bei den 20 Patientinnen, denen der Uterus entfernt wurde,

ohne daß vorher eine kleinere Gewebeentnahme stattgefunden hatte, lagen folgende zytologische Befunde und Operationsindikationen vor:

Tab. 31: Zytologische Befunde, Operationsindikation und histologisches Ergebnis bei Uterusexstirpation ohne vorhergehende Probeentnahme.

Zytologie	Indikation	Histologie
3 Fälle mit Pap. III	1 Summenindikation (Descensusbeschwerden) 2 auswärts, durch Biopsie gesicherte Karzinome	1 leichte Dysplasie 2 Kollum-Karzinome
5 Fälle mit Pap. IIID	in jedem Fall Summenindikation (2 mal Descensusbeschwerden, 2 mal Sterilisationswunsch, 1 mal Uterus myomatosus)	3 leichte Dysplasien 1 Grenzf. z. Carcinoma in situ 1 gesteigerte Atypie
5 Fälle mit Pap. IVa	2 Summenindikationen (Uterus myomatosus und Sterilisationswunsch) 2 auswärts, durch Biopsie gesicherte Carc. in situ 1 klare Verlaufskontrolle (5 mal Pap. IIID, dann 2 mal Pap. IVa)	1 leichte Dysplasie 1 Carcinoma in situ 2 Carcinoma in situ 1 Carcinoma in situ
5 Fälle mit Pap. IV	3 Summenindikationen (Uterus myomatosus, Descensusbeschwerden, Sterilisationswunsch) 2 auswärts, durch Biopsie gesicherte Carc. in situ	2 Carcinoma in situ 1 Mikrokarzinom 2 Carcinoma in situ
2 Fälle mit Pap. V	1 auswärts, durch Biopsie gesichertes Karzinom 1 Summenindikation	1 Kollum-Karzinom 1 Mikrokarzinom

Wie aus Tab. 31 ersichtlich ist, stimmten die histologischen Ergebnisse der Uterusexstirpationen in jedem Fall zumindest "bedingt richtig" mit der zytologischen Vorhersage überein.

Eine Portioabschabung mit anschließender fraktionierter Abrasio wurde bei 2,3 % der Gewebeentnahmen praktiziert (siehe Tab. 30). Die histologische Untersuchung des hiermit gewonnenen Gewebes erbrachte dabei in 12 der 14 Fälle eine, mit der zytologischen Vorhersage genau übereinstimmende Diagnose. Bei 2 Fällen war eine "bedingt richtige" Übereinstimmung festzustellen.

In der Kontrolle von Patientinnen, bei denen prämaligne oder maligne Portioveränderungen "fraglich im Gesunden" oder "sicher nicht im Gesunden" entfernt wurden, fällt der Zytologie eine wichtige Rolle zu. Auf die weitere Abklärung dieser Fälle soll deshalb noch eingegangen werden (Tab. 32).

Bei 79 Fällen wies die histologische Untersuchung der Gewebeprobe eine "fraglich vollständige" Entfernung der Veränderungen nach. 43 davon (54,4 %) wiesen bei mehreren zytologischen Kontrollen negative Befunde auf, so daß sich keine weiteren operativen Konsequenzen ergaben. 4 Fälle blieben ungeklärt, weil der Kontakt zu den Patientinnen abriß. Bei 30 (38 %) Frauen wurde eine Uterusexstirpation vorgenommen, ohne daß weiter zytologische Kontrollen erfolgt waren. Im Operationspräparat waren allerdings nur mehr bei 8 Fällen die gesuchten Atypien nachweisbar. Nur bei 2 Frauen wurden nach der

Tab. 32: Weitere Abklärung von "fraglich im Gesunden" und "nicht im Gesunden" entfernten Atypien

	fraglich im Gesunden entfernt				nicht im Gesunden entfernt			
	zytol.neg.geworden	Uterusexstirpation mit Atypien	Uterusexstirpation ohne Atypien	ungeklärt	zytol.neg.geworden	Uterusexstirpation mit Atypien	Uterusexstirpation ohne Atypien	ungeklärt
einfach atyp. Epithel (leichte u. mittlere Dysplasie)	12		1		8	2	2	1
Grenzfall zum Carcinoma in situ	3		2		9	3	1	1
Carcinoma in situ	28	8	15	4	23	23	31	11
Mikrokarzinom u. frühe Stromainvasion		2	4			3	10	2

fraglich vollständigen Gewebeentnahme weitere positive zytologische Befunde (Pap. IVa) erhoben, die dann zur Uterusexstirpation Anlaß gaben. Im Operationspräparat waren dann auch die entsprechenden Veränderungen (Carcinoma in situ) nachweisbar. Betrachtet man das endgültige Abklärungsergebnis dieser 79 Fälle mit "fraglich im Gesunden" entfernten Portioveränderungen, so zeigt sich, daß nur mehr bei 12,6 % im Operationspräparat die gesuchten Atypien nachweisbar waren.

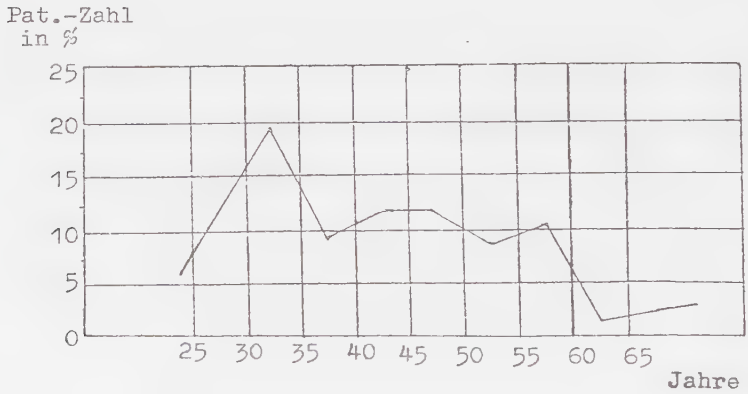
In 130 Fällen war die atypische Portioveränderung sicher nicht im Gesunden entfernt worden. 40 (30,7 %) größtenteils noch junge Frauen wurden bei anschließenden regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zytologisch negativ. 15 Frauen (11,6 %) kamen nicht mehr zur Kontrolle. Bei 67 Patientinnen (51,5 %) wurde, um die verbliebenen Atypien sicher zu beseitigen, sofort eine Uterusexstirpation vorgenommen; in 24 Operationspräparaten erbrachte die histologische Aufarbeitung die gesuchten Veränderungen, während bei 43 Präparaten keine Atypien mehr nachweisbar waren. Bei 8 (6,2 %) dieser 130 Patientinnen waren die zytologischen Kontrollen nach der unvollständigen Probeentnahme weiterhin positiv. Die aus diesem Grunde vorgenommene Uterusexstirpation erbrachte dann auch in jedem Fall die, der Zytologie entsprechende histologische Diagnose.
Letzten Endes waren bei 26,6 % der Fälle, bei denen eine Gewebeentnahme nicht im Gesunden abgesetzt war (bzw. bei 32 von 130 Patientinnen), im Operationspräparat noch Portioatypien nachweisbar.

7.ALTERSVERTEILUNG

Bei der Betrachtung der Altersverteilung der prämalignen und malignen Plattenepithelerkrankungen der Portio soll sowohl das Altersmittel als auch die Verteilung in 5-Jahresgruppen berücksichtigt werden.

Abb.3 : Einfach atypisches Epithel (leichte und mittlere Dysplasie) bei 95 Patientinnen.

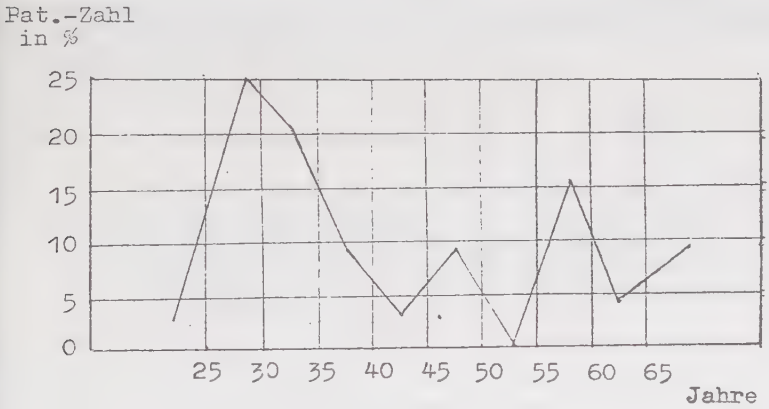
Alter	%-Anteil	Alter	%-Anteil
25	7,3	46-50	13,7
26-30	12,6	51-55	8,4
31-35	19,0	56-60	10,6
36-40	9,5	61-65	2,1
41-45	13,7	66	3,1



Das errechnete Altersmittel liegt bei 42,3 Jahren. Die jüngste Patientin ist 21, die älteste 83 Jahre alt. Am häufigsten treten die Veränderungen um das 33.Lebensjahr herum auf.

Abb. 4 : Übergang (Grenzfall) zum Carcinoma in situ (einfach bis gesteigert atypisches Epithel) bei 32 Pat.

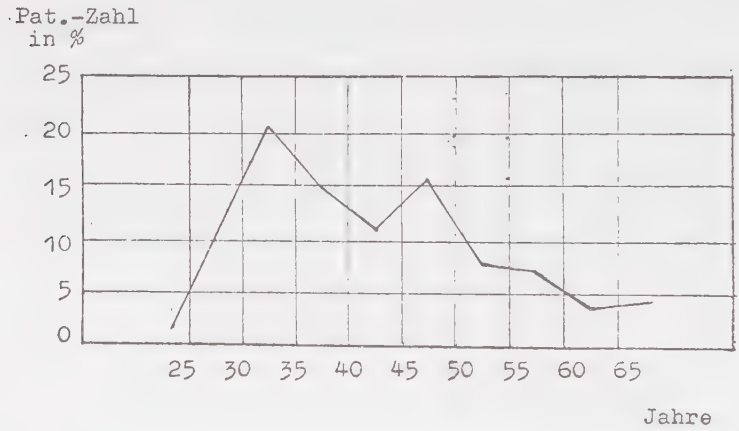
Alter	%-Anteil	Alter	%-Anteil
25	3,1	46-50	9,4
26-30	25,0	51-55	--
31-35	21,9	56-60	15,6
36-40	9,4	61-65	3,1
41-45	3,1	66→	9,4



Das errechnete Altersmittel liegt bei 41,7 Jahren. Die jüngste Patientin ist 20, die älteste 76 Jahre alt. Nahezu die Hälfte dieser "Übergangsatypien" treten zwischen 26. und 35. Lebensjahr auf.

Abb. 5: Carcinoma in situ (gesteigert atypisches Epithel, schwere Dysplasie) bei 235 Patientinnen.

Alter	%-Anteil	Alter	%-Anteil
25	2,6	46-50	15,2
26-30	10,5	51-55	8,1
31-35	20,5	56-60	7,8
36-40	14,9	61-65	3,9
41-45	12,2	66→	4,3



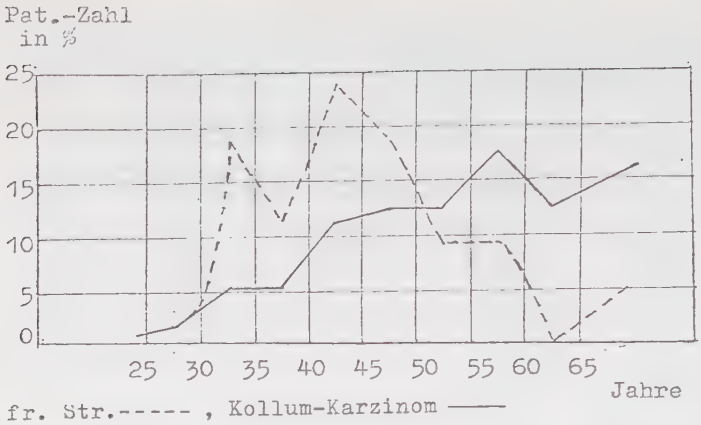
Das errechnete Altersmittel für diese Plattenepithelveränderungen liegt bei 42,4 Jahren. Die jüngste Patientin war 22, die älteste 78 Jahre alt. Am häufigsten treten die Veränderungen im 36. Lebensjahr auf.

Betrachtet man, weniger aus praktischen als aus systematischen Gründen, die Altersverteilungen der gleichbedeutenden Bezeichnungen "Carcinoma in situ", "gesteigerte Atypie",

"schwere Dysplasie" jede für sich, so ergeben sich dabei keine auffälligen Unterschiede. Das Altersmittel liegt beim Carcinoma in situ bei 43,4 Jahren, beim gesteigert atypischen Epithel bei 41,5 Jahren und bei der schweren Dysplasie bei 42,5 Jahren. Die Häufigkeitsgipfel liegen (in obiger Reihenfolge) mit 21 %, 19,5 % und 27,5 % übereinstimmend zwischen 31 und 35 Jahren. Auffallend ist ein, bei allen drei Bezeichnungen auftretender deutlicher zweiter Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr, der auch in obiger Kurve ersichtlich ist.

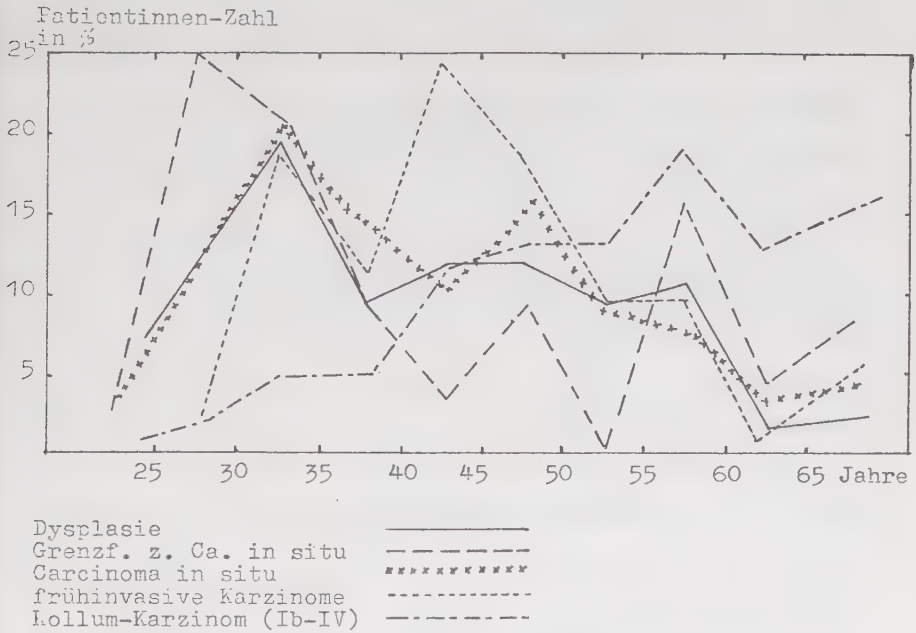
Abb. 6: frühe Stromainvasion (fr.Str., 17 Pat.), Mikrokarzinom (MiK, 16 Pat.) und Kollum-Karzinom (178 Pat.)

Alter	fr.Str.+MiK %-Anteil n=33	Koll.-Ka. %-Anteil n=178	Alter	fr.Str.+MiK	Koll.-Ka.
25	---	0,6	46-50	18,1	13,5
26-30	3,0	2,2	51-55	9,1	13,0
31-35	18,1	5,0	56-60	9,1	17,9
36-40	12,1	5,0	61-65	----	13,5
41-45	24,6	12,3	66→	5,9	16,9



Das errechnete Altersmittel liegt beim "beginnenden Zervixkarzinom"(MiK u. fr.Str.) bei 42,9 Jahren, beim "fortgeschrittenen" Zervixkarzinom bei 54 Jahren.
Die jüngste Patientin mit einem frühinvasiven Karzinom ist 28 Jahre alt, die älteste 77 Jahre. Am häufigsten treten die Veränderungen zwischen 41. und 45.Lebensjahr auf. 73 % der Patientinnen sind im 4. und 5. Lebensjahrzehnt. Signifikante Unterschiede zwischen "früher Stromainvasion" und"Mikrokarzinom" im Altersvergleich konnten nicht ermittelt werden; die relativ geringe Fallzahl würde sowieso keine Aussage zulassen.
Die jüngste Patientin mit einem "fortgeschrittenen" Zervixkarzinom war 25, die älteste 81 Jahre alt. Am häufigsten waren Patientinnen zwischen 56. und 60. Lebensjahr betroffen. 75 % der Karzinomträgerinnen waren älter als 45 Jahre.
Beim Corpuskarzinom beträgt das Altersmittel 64,7 Jahre, wobei die jüngste Patientin 30 Jahre, die älteste 83 Jahre zählt. 17 der 27 Patientinnen waren älter als 65 Jahre.

Abb. 7: Zusammenfassung der Alterskurven



Alle Karzinom-Vorstufen und auch die frühinvasiven Karzinome zeigen einen ersten Häufigkeitsgipfel um das 30. Lebensjahr. Zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr sinkt dann Häufigkeit aller prämalignen Veränderungen, während die frühinvasiven Karzinome um das 43. Jahr ihren zweiten und höchsten Gipfel aufweisen. Die prämalignen Veränderungen nehmen erneut zu zwischen 45 und 50 Jahren. Etwa 10 Jahre später kommt dann das invasive Karzinom mit seinem Häufigkeitsgipfel.

D. DISKUSSION

Die Zahl der zytologischen Abstriche, die an der 1. UFK-München vorgenommen und ausgewertet wurde, hat sich von ca. 2 300 im Jahre 1958 (OVADYA) auf 7 470 im Jahre 1965 (SCHNEIDER) und schließlich auf ca. 17 000 im Jahre 1969 erhöht. Im Untersuchungszeitraum von 1969 bis 1972 hielt sich die Gesamtabstrichzahl bei diesem Jahreswert.

Beim vergleichenden Studium der Literatur hinsichtlich der Frequenz zytologisch erfaßter Portioveränderungen bzw. der Entdeckungsraten im Untersuchungsgut verschiedener Autoren ist eine gewisse Unregelmäßigkeit in der Basissetzung des Zahlenmaterials festzustellen. Ein Teil der Autoren (LAPID u. GOLDBERGER, TERZANO, WILLIAMSON et al. CRAPANZANO et al., JAEGER u. ERDENEN, BENZ u. GLATTHAAR, STEPS u. ZINSER, RUMMEL, ALMENDRAL, BEERBOOM) nimmt als Grundlage der zahlenmäßigen Darstellung der Ergebnisse (bzw. der Prozentverteilungen) die Gesamtzahl der untersuchten Präparate. Die Zahl wird dann aber bei der Berechnung der histologischen Entdeckungsraten und in allen damit zusammenhängenden Betrachtungen gleich der Zahl der Patientinnen gesetzt.

Im vorliegenden Krankengut unterscheiden sich jedoch Patientinnenzahl und Gesamtabstrichzahl innerhalb eines Jahres um den Faktor 1,1 voneinander, d. h. daß bei 8,3 %

der Patientinnen Kontrolluntersuchungen durchgeführt worden waren. In dem von uns erfaßten Zeitraum von vier Jahren beträgt dieser Faktor bereits 1,7 (70374 Abstriche bei ca. 41400 Frauen); das bedeutet, daß bei 41 % der Patientinnen Kontrollabstriche vorgenommen worden waren. Eine genaue Berechnung, teils durch den Computer, liegt den Zahlen folgender Autoren zugrunde:

	Faktor	%-Kontrollabstriche	Zeitraum
Williamson	1,4	28,2	3 Jahre
Kern-Bontke et al.	1,08	7,4	20 Monate
Kern et al.	1,6	38,5	4 Jahre
Wagner	1,9	49,5	10 Jahre
Hilgarth	1,8	45,2	20 Jahre
(1. UFK München	1,7	41,0	4 Jahre)

Die Zahl der Patientinnen und die Zahl der Abstriche sind also keinesfalls gleichzusetzen. Sie differieren umsomehr, je größer der erfaßte Zeitraum ist, da hiermit die Frequenz von Wiederholungsabstrichen immer größer wird. Eine inkonsequente Trennung dieser Zahlen bedingt erhebliche Fehlberechnungen der zytologischen Entdeckungsrate und Treffsicherheit, die nur aus der Anzahl der untersuchten Patientinnen ermittelt werden dürfen.

In der I. UFK-München wurden in den Jahren 1969-1972, bezogen auf die Gesamtabstrichzahl von 70374, in 0,85 % der Befund "Pap.III" und in 1,93 % die Befunde Pap. IIID bis V

erhoben. In der Literatur sind folgende Zahlenangaben über "zweifelhafte" und "verdächtige" Abstriche zu finden:

	Zytologie	
	zweifelhaft	verdächtig
Schneider	2,5 %	1,4 %
Bayrle	1,4 %	0,7 %
Jaeger u. Erdenen	2,6 %	1,4 %
Kern et al.	1,1 %	4,0 %
Kern-Bontke et al.	0,8 %	1,4 %
Hilgarth u. Draeger	1,6 %	2,4 %
Massinger	1,19 %	0,57 %
Almendral	0,7 %	0,6 %
Frangenheim	2,8 %	0,5 %
Soost	1,27 %	0,33 %
Hölzl et al.	2,2 %	
Beerboom	insgesamt (Pap.III-V)	0,61 %
I. UFK-München (1969-1972)	0,85 %	1,93 %

Bei einer vergleichenden Betrachtung dieser Zahlen ist allerdings zu berücksichtigen, ob das betreffende Labor mehr unter kurativen Bedingungen oder aber in der Funktion eines Einsendelabors für überwiegend Vorsorgeabstriche arbeitet. Die Zahlenangaben von KERN-BONTKE, MASSINGER, FRANGENHEIM, BEERBOOM und SOOST (Krebsvorsorge-Statistik der BRD) über verdächtige Abstriche liegen dementsprechend relativ niedrig. Bei den, durchwegs aus Universitätsklini-

ken stammenden Zahlen der übrigen Autoren liegen wir mit 1,93 % verdächtigen Abstrichen im Mittelbereich. Erfreulicherweise gelang es, den "zweifelhaften" Befund, dessen Häufigkeit als Maßstab für die "diagnostische Schärfe" eines Labors gewertet wird, im untersten Bereich (0,85 %) zu halten.

Der Erfolg der Zytologie zeigt sich in den Entdeckungsraten prämaligner und maligner Veränderungen. In der 1. UFK-München wurden in den Jahren 1969-1972 bei 1,38 % aller zytologisch untersuchten Frauen Frühveränderungen und invasive Prozesse am Collum uteri entdeckt. In 0,85 % handelte es sich um prämaligne Stadien, in 0,52 % um invasive Karzinomstadien. Der effektive Wert der Zytologie als Früherkennungsmethode zeigt sich in dem Verhältnis von 1,65 : 1 zugunsten der Frühveränderungen. In der Literatur werden folgende Entdeckungsraten angegeben:

	Frühveränderungen	Karzinom	Relation
Norwegian Cancer Society (nach Bayrle)	0,6 %	0,1 %	6:1
Wagner	0,82 %	2,87 %	0,3:1
Janisch u. Kremer	0,4 %	0,8 %	0,5:1
Kern et al.	1,3 %	1,5 %	0,8:1
Bjerre	1,4 %	0,2 %	7:1
Meisels	1,6 %	1,1 %	1,5:1
Rummel	0,26-0,33%		
Soost: a) Vorsorge	0,5 %	0,1 %	5:1
b) kurativ	0,48 %	0,14 %	3,4:1
1. UFK-München (1966-1968)	0,5 %	0,4 %	1,2:1
1. UFK-München (1969-1972)	0,86 %	0,52 %	1,6:1

Einige positive Aspekte der Differential-Zytologie umreißt SOOST folgendermaßen: Wird zytologisch ein Befund der Gruppe IVa erhoben und die Histologie ergibt ein Carcinoma in situ, so liegt eine doppelte Sicherung der Diagnose vor. Wird zytologisch ein Befund der Gruppe Pap.V erhoben, die Histologie ergibt aber nur ein Carcinoma in situ oder eine Dysplasie, so muß das histologische Präparat weiter geschnitten oder erneut eine Probe genommen werden. Bei zytologischen Befunden der Gruppe Pap. IIID genügt in der Regel eine Kontrolle in 3 Monaten.

Auf die Vorteile der Differential-Zytologie in der Schwangerschaft wird an anderer Stelle hingewiesen.

Die differential-zytologische Aussage unterrichtet also den Kliniker über die Dringlichkeit der zu treffenden Maßnahmen. Sie hat aber auch einen erzieherischen Wert für den Zytologen, der sich um eine möglichst genaue Analyse der Zell- und Kernveränderungen bemühen muß (LEDERER u. NEDDEN).

Der Diskussion um den Wert und die Möglichkeiten einer zytologischen Aussage (Autoren siehe bei RUMMEL) wurden dadurch neue Akzente gesetzt, daß man Zwischengruppen -ZINSER 1965 die Gruppe IVa, SOOST 1968 die Gruppe IIID- in das Papanicolaou-Schema einfügte, die eine engere Korrelation zwischen zytomorphologischem Bild und histologischer Diagnose herbeiführten. Zum

anderen werden durch diese Zwischengruppen die scharfen Grenzen des klassischen Schemas gelockert und die Möglichkeit gegeben, gerade bei den so wichtigen Frühveränderungen Übergangsstadien zytologisch zu definieren.

Der Wert und Erfolg der zytologischen Differential-Diagnose wird durch die Treffsicherheit ausgedrückt. Diese hängt nicht nur von der Erfahrung des Untersuchers, der Art und Verläßlichkeit angewandter diagnostischer Parameter, der exakten Abstrichentnahme (KERN, REAMER et al.) oder von den histologischen Maßstäben ab (RUMMEL), sondern in hohem Maße auch von den "unterschiedlichen Gesichtspunkten" (SMOLKA u. SOOST, KERN et al.) unter denen sie errechnet wurde.
NAVRATIL, DEIMEL, ROBERTS u. LARKIN, OVADYA, KAUFMANN et al., SCHNEIDER, die NORWEGIAN CANCER SOCIETY, BAYRLE, ALMENDRAL, (ältere Literatur siehe bei KERN et al.) beurteilen die Treffsicherheit der zytologischen Vorhersage retrospektiv, das heißt, sie errechnen sie aus der Anzahl histologisch verifizierter Fälle, die sie gleich 100 % setzen. Dabei werden auch die Pap. III-Befunde als richtige Voraussage für jeden Fall einer pathologischen Veränderung betrachtet. Die, von diesen Autoren berechnete Treffsicherheit ergibt sich somit folgendermaßen (siehe auch bei KERN et al.) :

% Treffsicherheit= 100% – (% falsch neg. + % falsch pos.)

Mit dieser Berechnungsmethode werden natürlich sehr hohe Treffsicherheitsquoten erzielt (z.B. KAUFMANN 100 % und BAYRLE 99 % für das Kollum-Karzinom, ALMENDRAL "über 90 %", HILGARTH u. DRAEGER 91,3 %), die aber keinerlei Maßstab für den differentialdiagnostischen Erfolg der zytologischen Vorhersage darstellen.

Wir setzten bei unserer retrospektiven Berechnung der Treffsicherheit die Gesamtzahl der jeweiligen histologischen Diagnose gleich 100 % und bezogen darauf die entsprechende Papanicolaou-Gruppe bzw. auch die "bedingt richtigen" Pap.-Gruppen. Die dabei gefundene Prozentzahl ist dann Maßstab einer differenzierten und richtigen zytologischen Vorhersage.

Vergleichbare Angaben über eine differenzierte Treffsicherheit finden sich in der Literatur nur bei BAYRLE und bei LOHE.

Histologie	zytologische Relevanz	1.UFK-Mü. 1969-1972	Bayrle 1968	Lohe
einfach atyp. Epithel leichte bis mittl. Dyspl.	IIID (IIID-IVa)	48,4 % (74,8 %)	36 % (60 %)	
Carcinoma in situ	IVa (IIID-IV)	39,5 % (84,0 %)	32 % (79 %)	
frühinvasives Karzinom	IV/V (IVa-V)	75,7 % (87,5 %)		(ca.87 %)
Kollum-Karzinom	IV/V	74,1 %	89 %	

Die relativ geringe Trefferquote von 74,1 % beim invasiven Kollum-Karzinom ist durch die häufig zweifelhaften Zellbilder zu erklären, die beim fortgeschrittenen Krebs durch Atrophien, Blutbeimengungen oder nach Bestrahlungen gegeben sind (siehe S. 5, Punkt d u. e). Geht man davon aus, daß nur 5 % der zytologischen Befunde wirklich falsch (IIID und IVa) waren, so ergibt sich eine Treffsicherheit von 95 % für das invasive Kollum-Karzinom.

Aus retrospektiver Sicht versuchten wir noch zu klären, welcher Abstrich beim Vorhandensein mehrerer zytologischer Befunde bei einer Patientin die größte Zuverläßigkeit bzw. Trefferquote bietet. Bei vielen Frauen mit einem positiven Befund werden bis zur histologischen Abklärung mehrere Kontrollsmears entnommen. In unserer Klinik stellten wir z.B. im untersuchten Zeitraum einem Faktor von 1,69 Abstrichen pro Patientin mit positiver Histologie fest (beim Carcinoma in situ kamen 2,27 Abstriche auf eine Frau). Wir konnten in unseren Untersuchungen eine Zunahme der Zuverläßigkeit vom 1. zum 2. Abstrich um etwa 10 % feststellen und damit das Ergebnis von LOHE bestätigen.

Die größte Zuverläßigkeit aber bietet der zytologische Befund, der als höchster von mindestens drei Abstrichen als differentialdiagnostisch relevant festgesetzt wird. Unter Einbeziehung der "bedingt richtigen" Vorhersagen erreichten wir damit beim einfach atypischen Epithel 87,1 %, beim Grenzfall zum Carcinoma in situ 80 %, beim Carcinoma

in situ 91,7 %, bei den frühinvasiven Karzinomen 100 % und beim fortgeschrittenen Kollum-Karzinom 78,5 % (nur Pap. IV/V) richtige zytologische Vorhersagen.
Diese Ergebnisse fordern zum einen zu einer mehrmaligen Abstrichentnahme vor der histologischen Abklärung auf; zum anderen sind sie ein Hinweis dafür, daß bei der Erstellung von Statistiken stets der "Bezugsabstrich" anzugeben ist. Die meisten Autoren (u.a. RUMMEL, SCHNEIDER, ALMENDRAL), vorallem die Vertreter der englischsprachigen Literatur machen keine Angaben darüber, welcher von mehreren Abstrichen als Vergleichsgrundlage zum histologischen Ergebnis gilt. Die unterschiedliche Methodik und Festsetzung der Bezugszahlen, die auch KERN et al. bemängeln, führen zu einem verzerrten Bild der Treffsicherheit in der Literatur.

Praxisbezogener als die retrospektive ist die prospektive Beurteilung der Treffsicherheit, bzw. der Zuverlässigkeit der definitiven und differenzierten Aussage eines zytologischen Befundes. Obwohl viele Autoren die Zwischenstufen Pap. IIID und IVa noch nicht anwenden, legen sie sich doch in ihrer Beurteilung eines Abstriches weitgehend fest auf eine zu erwartende pathologische Veränderung. Den Erfolg der zytologischen Vorhersage einiger Autoren gibt folgende Tabelle wider.

	Treffsicherheit in %	
	Carcinoma in situ	Kollum-Karzinom
Kern	80,9	92,2
Zinser	80,8	87,9
Copenhaver u. Bahner	65,0	
Reamer et al.	50,0	
Prieshof	58,03	56,0
Holzner	79,1	72,1
Rummel	75,3	
Lederer u. Nedden	76,0	75,0
Jaeger u. Erdenen		82,6
1. UFK-München (1969-1972)	76,4	79,6

Eine weitergehende, detailliertere Aufstellung, die auch die Dysplasie und den Grenzfall zum Carcinoma in situ einschließt, ist in der Literatur nicht zu finden.
In unserem Krankengut erwieß sich der zytologische Verdacht auf eine leichte oder mittlere Dysplasie, gegeben durch einen IIID - Befund, in 53,6 % dieser Abstriche als richtig. Einschließlich der Grenzfälle zum Carcinoma in situ ergeben sich 64,1 % richtige Vorhersagen. (19,8 % der IIID-Befunde erbracnten ein Carcinoma in situ, 5,6 % ein Kollum-Karzinom, 10,5 % eine negative Histologie.)
Als Vergleichszahl ist in der Literatur nur eine Angabe von KERN (1962) zu finden, der ca. 16,5 % "Treffsicherheit" für die Befunde feststellt, die geringer als ein

Carcinoma in situ sind.

Die Vorhersage eines Grenzfalles zum Carcinoma in situ erwieß sich in 9 von 10 Fällen (90 %) als richtig. Bei einer Patientin ergab sich eine negative Histologie.

Die differenzierte Vorhersage eines Carcinoma in situ durch einen IVa-Befund wurde in 75,8 % histologisch bestätigt. Dieser Prozentsatz liegt im oberen Bereich der Angaben der jüngeren Autoren. (Bei 5,1 % der IVa-Abstriche ergab sich ein bereits invasiver Prozess, bei 17,0 % "nur" eine leichte oder mittlere Dysplasie, bei 1,5 % ergab sich eine negative Histologie.)

Die zytologische Aussagekraft des Pap. IV wird in der Literatur nicht diskutiert. Dieser Befund wird stets zusammen mit dem Pap. V als Gruppe der "positiven Zytologie" abgehandelt. Dem entgegenzusetzen ist, daß es für den Kliniker wichtig sein sollte, gerade diesen Befund, der so unterschiedliche Möglichkeiten beinhalten kann, prognostisch inetwa einschätzen zu können.

Der Befund Pap. IV wurde in unseren Untersuchungen in 93,3 % (MEISELS 53 %) histologisch bestätigt.(Bei 6,1 % ergab sich eine leichte oder mittlere Dysplasie, bei 0,6 % eine negative Histologie). Bei den entsprechenden histologischen Ergebnissen zeigte sich ein deutliches Vorherrschen der Carcinomata in situ -einschließlich Grenz-

fällen hatten sie einen Anteil von 55,4 %; ein frühinvasives Karzinom ergab sich in 13,6 %, ein fortgeschrittenes Karzinom in 24,3 %. Der niedrige Prozentanteil der frühinvasiven Karzinome täuscht aber über die wirkliche Vorhersage dieser Veränderungen durch den Pap. IV hinweg durch den relativ geringen Anteil, den diese an den gesamten pathologischen Veränderungen bilden.

Der Pap. V erwieß sich in 79,6 % als richtige Vorhersage eines invasiven Prozesses. (Bei 17,2 % ergab sich ein Carcinoma in situ, bei 3,2 % eine leichte bis mittlere Dysplasie.) Von den "jüngeren" Autoren haben nur JAEGER und ERDENEN eine höhere Vorhersageziffer aufzuzeigen.

Für den Fall einer Nichtübereinstimmung von zytologischer Vorhersage und der Art der histologischen Atypie übernehmen wir den von RUMMEL geprägten, methodisch gut anwendbaren Begriff eines "Irrtums nach unten" (Nachweis einer Dysplasie bei Voraussage eines Carcinoma in situ) und eines "Irrtums nach oben" (Nachweis eines Karzinoms bei Voraussage eines Carcinoma in situ). Diese Fehler sind für die klinischen Konsequenzen von großer Bedeutung (unsere Zahlen siehe Tab. 11 - 15). KERN und RUMMEL berichten bei der Voraussage des Carcinoma in situ über einen Irrtum nach unten (leichte und mittlere Dysplasien) in 16,5 % bzw. 21,9 % der Fälle. In unserem Krankengut ergab sich in 17,0 % "nur" eine Dysplasie. Einem Irrtum nach oben unterlagen wir in 5,1 % (REAMER et al. 6 %,

PRIESHOF 24 %, KERN 2,5 %, RUMMEL 1,4 %).

Stellt man die Ergebnisse der beiden Methoden zur Treffsicherheitsermittlung - die retrospektive und die prospektive - einander gegenüber, so stellt sich die Frage, welche die bessere und kompetentere Aussage bringe. Dies sei am Beispiel des frühinvasiven Karzinoms und des Carcinoma in situ beleuchtet. Erstere (Mikrokarzinom und "frühe Stromainvasion") wurden durch 16,8 % der Pap. IV und V -Befunde prospektiv richtig vorausgesagt (weiteres siehe Tab. 15). Retrospektiv gesehen, wurden jedoch 78,7 % dieser Karzinome durch einen Pap. IV oder V vorausgesagt. Beim Carcinoma in situ liegen die Erfolgsquoten genau umgekehrt: prospektiv gesehen wiesen 76,4 % der Pap. IVa und IVaGr. -Befunde erfolgreich auf ein Carcinoma in situ hin, während retrospektiv nur 41,6 % dieser Portioveränderungen durch einen Befund der Gruppe IVa und IVaGr. richtig vorausgesagt wurden (ausführliche Zahlen siehe Tab. 15 u. 21).

Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse der Treffsicherheitsberechnungen ist durch den verschieden hohen Anteil der histologischen Diagnosen an den gesamten Zervixatypien gegeben. Das Carcinoma in situ ist mit 46,6 % die häufigste histologische Diagnose, das Mikrokarzinom und die frühe Stromainvasion sind dagegen mit 5,7 % die seltensten pathologischen Veränderungen.

In einer Betrachtung und Diskussion des gesamten Spektrums an zytologischen Vorhersagen und patho-histologischen Diagnosen sind also beide Methoden - retrospektive und prospektive Treffsicherheitsberechnung - zu berücksichtigen.

Ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Treffsicherheit der zytologischen Vorhersage ist die Zahl der falsch positiven und falsch negativen Befunde.

Zur Errechnung der falsch positiven Befunde werden zwei grundsätzlich verschiedene Methoden angewandt. OVADYA, SCHNEIDER und BAYRLE setzen die falsch positiven Abstriche in Korrelation zur Gesamtabstrich-Anzahl (Gruppe A der folgenden Aufstellung). Sie erreichen dadurch natürlich sehr niedrige Prozentsätze. Nach dieser Berechnungsart würden sich für unsere Untersuchungen 0,002 % falsch positive Befunde ergeben. Diese Methode und ihre entsprechenden Ergebnisse haben aber auf Grund der ungünstig gewählten Korrelation und der Zahlendimensionen keine auswertbare Aussagekraft.

Sinnvoller ist es, die Zahl der falsch positiven Befunde auf die Zahl der positiven Abstriche zu beziehen, die histologisch abgeklärt wurden. Vergleichbare Literaturangaben sind bei Gruppe B der folgenden Aufstellung ersichtlich:

Gruppe	Autoren	falsch positiv	falsch negativ
A	Ovadya	0,09 %	7,8 %
	Schneider	0,04 %	2,9 %
	Bayrle	0,01 %	1,6 %
B	Stoll et al	5,6 %	8,9 %
	Zinser	4,6 %	2,4 %
	Wagner	2,1 %	keine Angabe
	Kern	1,5 %	1,2 %
	Janisch und Kremer	0,8 %	12 % einschließlich Pap. III
	Meisels	4,3 %	1,4 %
	Hilgarth und Draeger	4,0 %	keine Angabe
	Almendral	3,2 %	4,0 %
A	eigene Ergebnisse	0,002 %	
B		1,8 % 0,58 % ohne Pap. IIID	0,78 %

Der von uns errechnete Prozentsatz von 1,8 % falsch positiven Befunden versteht sich einschließlich der Pap. IIID Abstriche. Diese würden , da sie durchwegs sehr geringe Atypien aufweisen, bei den anderen Autoren, die diese Zwischenstufe nicht anwenden, größtenteils der Gruppe Pap. III zugerechnet werden. Betrachten wir also nur die Befunde der Gruppen Pap. IVaGr. bis Pap. V, so bleiben 0,58 % (4 Fälle) falsch positive Bewertungen übrig. Dieses Ergebnis liegt

deutlich unter den in der Literatur angegebenen Prozentsätzen.

Auch bei den falsch negativen Befunden liegen wir deutlich unter dem literarischen Zahlenmaterial. Diese Befunde werden jedoch, wie auch KERN et al. bemerken, oft nur zufällig entdeckt, so daß eine vergleichende Diskussion in diesem Rahmen nicht vorgenommen werden soll.

Für die Diagnostik intraepithelialer Frühveränderungen der Cervix erweisen sich sowohl die klinische Symptomatik wie auch die makroskopischen Portiobefunde als wenig zuverlässig. Die Angaben in der Literatur unterscheiden sich erheblich (siehe bei LOHE). Autoren, die relativ hohe Prozentzahlen für Hinweissymptome angeben (LIMBURG 40,3 %, AYRE 41,1 %, KERN 35,2 %, RUMMEL ca. 25 % beim einfach-atyp. Epithel, ca. 33 % beim Carcinoma in situ), betrachten auch Metrorrhagien als Hinweissymptome bei Frühveränderungen, während wir diese erst bei den Karzinomen als solche definieren. Andere Autoren (u.a. BAYRLE, SCHNEIDER) machen keine näheren Angaben über die Art ihrer zahlenmäßig erfaßten Hinweissymptome.

Wir fanden bei ca. 10 % der Frühveränderungen Hinweissymptome (näheres siehe Tab. 26 u. 27). Von den Frauen mit einem Mikrokarzinom oder einer frühen Stromainvasion zeigten 21 % Hinweissymptome (LOHE ca. 50 %). Bei den Patien-

tinnen mit einem fortgeschrittenen Karzinom waren in 80,4 % Hinweissymptome gegeben (KERN 90,4 %, NORWEGIAN CANCER SOCIETY 55 %).

Die Portio (näheres siehe Tab. 28 u. 29) war bei den Frühfällen in 67 % unauffällig, rechnet man die "Beobachtungsfälle" hinzu, die KERN nicht abteilt, so ergeben sich ca. 80 % als "nicht suspekt" (KERN 84,4 %). Bei Mikrokarzinom und früher Stromainvasion fanden wir in 30,3 % der Fälle eine suspekte Portio (LOHE ca. 23 %).

Die überlegene Methode zur Klärung positiver zytologischer Befunde ist die Konisation (OBER u. BÖTZEL, WAGNER, ZINSER, u.a.). In der 1. UFK München wurde 1969 - 1972 in 85 % zur histologischen Abklärung eine Konisation, in 75 % kombiniert mit einer Abrasio, durchgeführt. In 43,5 % der Fälle konnten dabei die veränderten Gewebsbezirke "im Gesunden" entfernt werden. Andere Autoren weisen erfolgreichere Ergebnisse vor: FETTIG und HILLEMANS 65,5 %, ZINSER 85 %, KERN 89 %, RUMMEL 44,5 %. Diese Ergebnisse sind aber wohl sehr davon abhängig, wie streng der Histologe seine Definition setzt.

Bei 21,6 % der Konisationen wurden die Veränderungen "fraglich im Gesunden" entfernt (HILLEMANS 15,7 %, RUMMEL 7,9 %). Bei 33,6 % lag der Schnittrand nicht im gesunden Gewebe. FETTIG und HILLEMANS geben mit 34,7 % fast den gleichen Prozentsatz an; bei NEUBERT wurden 42,7 %,

bei RUMMEL 47,6 % und bei ZIPPEL et al. 14 % der Veränderungen nicht im Gesunden entfernt. Eine entscheidende Bedeutung für den Erfolg der Konisation kommt den, vom Lebensalter der Frau abhängigen Änderungen in Sitz und Ausdehnung der Portioveränderungen zu (OBER, LOHE).

In der Kontrolle der Patientinnen, bei denen Portioveränderungen durch die Konisation nur "fraglich" oder "sicher nicht im Gesunden" entfernt werden konnten, spielt die Zytologie eine wichtige Rolle (HILLEMANNS, ZIPPEL). Von insgesamt 209 "ungenügend entfernten" Atypien (s. Tab. 32) konnten 83 (43 fraglich vollständig und 40 sicher unvollständig entfernte Veränderungen) durch mehrere zytologisch eindeutig negative Abstriche kontrolliert werden. Von den insgesamt 342 konisierten Atypien (s. Tab. 30) konnten also effektiv 216 (62,7 %) allein durch die Konisation "therapiert" werden. (Die Karzinom-Fälle der Stadien Ib - IV sind bei diesen Zahlen natürlich außer acht gelassen.) KULLANDER et al. weisen in diesem Zusammenhang auf die Notwendigkeit einer möglichst umfangreichen Konisation unter sicherer Erhaltung des inneren Muttermundes hin. Sie konnten unter diesem Grundsatz bei 75 % ihrer Fälle die atypischen Portioveränderungen im Gesunden entfernen.

Von den verbleibenden 126 Patientinnen, deren Portioatypien durch die Konisation nur fraglich oder sicher nicht im Gesunden entfernt werden konnten, wurden schließlich 107 einer Uterusexstirpation unterzogen (19 Fälle blieben ungeklärt).

Die Indikation dazu war allerdings nur in 10 Fällen durch zytologisch positive Kontrollsmears gefestigt, während bei 97 Frauen bis zur Operation keine zytologischen Untersuchungen mehr vorgenommen worden waren. Bei 41 der 107 Operationspräparate konnten dann auch die gesuchten Portioveränderungen nachgewiesen werden. Auch BRAITENBERG und SCHÜLLER konnten nur mehr bei 1/3 der Operationspräparate die betreffenden Atypien feststellen.

Angesichts dieser relativ geringen "Operationsausbeute" stellt sich die Forderung nach einer regelmäßigen Kontrolle dieser Frauen durch zytologische Abstriche bevor ein radikaler Eingriff vorgenommen wird; ausgenommen sind natürlich Fälle, bei denen noch eine andere Indikation die Operation bedingt. Bei erneut positiver Zytologie kann schließlich die Uterusexstirpatien nachgeholt werden.

Die vielen Fälle, bei denen trotz stehen gebliebener Portioatypien die zytologischen Kontrollen negativ waren (83 von 209) und die geringe "Operationsausbeute" (s.o.) bei den Uterusexstirpationen werfen die Frage nach dem, in der Literatur vielfach diskutierten (u.a. PAPANICOLAOU, HELD, WAGNER und SCHLAICH, RUMMEL) Regressionsvermögen der Portioatypien auf. In den meisten Fällen dürfte diese "chirurgische Regression" jedoch darauf zurückzuführen sein, daß nekrobiotische Veränderungen der basalen Zellschichten zu einer Abstoßung der atypischen zellen führen.

Ein anderes Problem ist die spontane Rückbildungsfähigkeit von prämalignen Portioveränderungen. Bei 143 Fällen

mit Pap. IIID - Abstrichen (36,1 % aller Pap. IIID - Fälle), bei 7 Fällen mit Pap. IVa - Abstrichen und bei einem Abstrich der Gruppe Pap. IV konnten bei mehreren nachfolgenden zytologischen Kontrollen keinerlei pathologische Veränderungen mehr festgestellt werden. PAPANICOLAOU, WAGNER und SCHLAICH, YOUNGE et al. meinen bei solchen Fällen eine spontane, medikamentös (z.B. nach Hormongaben) oder durch die demarkierende Wirkung akuter oder chronischer Entzündungsvorgänge zustandegekommene Regression zu erkennen. HELD vermutet als weiteren Rückbildungsfaktor eine Erschöpfung der Proliferationskraft der Zelle - er vermutet eine "letale Zellgeneration". Neben diesen wissenschaftlichen Erklärungen zu erwähnen ist allerdings die Möglichkeit, daß manche dieser "rückgebildeten" zytologischen Befunde gar keine echten "Neoplasien" sind. Diese Einschränkung betrifft vorallem die leichten leichten IIID - Befunde und Abstriche, deren Bild durch Entzündung, Atrophie oder Degeneration beeinträchtigt wird.

Die Regressionsfälle in unserem Krankengut im einzelnen zu diskutieren, würde im Rahmen dieser Themenstellung zu weit führen.

Ein weiteres Problem sind die positiven zytologischen Abstriche in der Schwangerschaft. Der behandelnde Arzt ist hier immer vor eine sehr schwierige Situation gestellt, er steht vor der Entscheidung, ob er weitere Abstriche

machen und vorerst abwarten soll, oder ob er zur histologischen Klärung irgendeine Art der Biopsie vornehmen will. Die Histologie ist natürlich die Grundlage der Diagnosestellung, aber die Zervix ist in der Schwangerschaft weich, reich vaskularisiert und durchblutet. Die Konisation geht nach McLAREN mit dem Risiko einer Blutung oder gar eines Abortes einher. Nach BEECHAM und ANDROS, DABUNT, ZINSER et al., KERN, FETTIG und KÜHN ist die Konisation auch in der Schwangerschaft möglich, sollte aber einer strengen Indikation unterliegen (KERN, ZINSER et al.) und so klein wie möglich gehalten werden (FETTIG und KÜHN).

In der 1. UFK München wurden im Untersuchungszeitraum 1969 - 1972 11 schwangere Frauen mit positiver Zytologie - in 5 Fällen lagen mehrere Pap. IVa - Abstriche, in 6 Fällen mehrere Pap. IV vor - noch während der Schwangerschaft histologisch abgeklärt (siehe Tab. 24 u. 25). Bei 3 Frauen wurde die Gewebeentnahme unmittelbar vor dem Geburtstermin vorgenommen, bei 8 Frauen lag der Zeitpunkt zwischen "Frühgravidität" und der 33. SSW. Die Histologie wurde durch 9 Konisationen, 1 Probeexcision und 1 Uterusexstirpation (36. SSW, nach Sectio) gewonnen, wobei in 9 Fällen ein Carcinoma in situ diagnostiziert wurde, einmal eine schwere Dysplasie und einmal ein Kollumkarzinom Stad. I . Die histologischen Ergebnisse waren in allen Fällen differential-zytologisch absolut treffsicher

vorausgesagt worden. McLAREN fand bei 4 Konisationen während der Schwangerschaft in einem Fall "keine Anomalie" (aber 2 Dysplasien und ein Carcinoma in situ). AVERETTE et al. fanden bei 180 Konisationen während der Schwangerschaft bei 11,7 % der Fälle nur eine "Entzündung" (in 53,6 % ein Carcinoma in situ, in 7,2 % eine Dysplasie, in 7,8 % ein invasives Karzinom).

Betrachten wir die Gruppe von Patientinnen, die während der Schwangerschaft nur zytologisch regelmäßig kontrolliert wurde (nachdem positive Befunde gegeben waren, siehe Tab. 23), und erst nach der Entbindung histologisch abgeklärt wurde, so zeigt sich, daß auch hier in jedem einzelnen Fall die zytologische Vorhersage richtig war. Diese Ergebnisse einer richtigen differential-zytologischen Vorhersage in allen Fällen, bei denen eine Schwangerschaft bestand, berechtigt zu einem an den zytologischen Befunden orientierten Vorgehen.

Nach SOOST kann man in der Schwangerschaft bei zytologischen Befunden der Gruppen Pap. IIID und IVa unter kurzfristigen Kontrollen eventuell bis zum Ende der Gravidität abwarten. Der Befund Pap. V muß sofort abgeklärt werden. DABUNT weist darauf hin, daß durch differentialzytologische Überlegungen zumindest der Zeitpunkt der Probeentnahme - wenn nötig, dann am günstigsten im zweiten Trimenon - mitbestimmt werden kann. Vergleicht man

die einzelnen zytologischen Befunde der Fälle, die noch während der Schwangerschaft abgeklärt wurden mit denen, die erst nach der Entbindung histologisch untersucht wurden, so ist zu erkennen, daß hierbei die Richtlinien von SOOST inetwa eingehalten wurden. In der ersten Gruppe war bei 6 der 11 Fälle ein Pap. IV gegeben, der ja die Möglichkeit eines invasiven Prozesses bietet, während bei der zweiten Gruppe nur bei 2 der 6 Fälle ein Befund dieser Höhe vorhanden war. Die Abklärung der 5 Fälle mit einem (oder mehreren) Pap. IVa noch während der Gravidität ist, zumal retrospektiv die differentialzytologische Aussage in jedem Fall absolut treffsicher war, in Frage zu stellen.

Die Komplikationsrate bei den "Schwangerschaftskonisationen in unserem Untersuchungsgut war mit zwei Abortenein frühzeitiger Blasensprung, eine schon gefährdete Frühgravidität - relativ gering. AVERETTE et al. geben 6,3 % Aborte an, FETTIG und KÜHN verzeichnen bei 8 Konisationen einen Spontanabort.

Auffallend an unseren zytologischen Befunden in der Schwangerschaft ist, wie schon im Ergebnisteil ausgeführt wurde, die relativ hohe Frequenz an Abstrichen der Gruppe IIID (43 % aller Abstriche), von denen jedoch interessanterweise 73,7 % nach der Schwangerschaft spontan wieder negativ wurden. Im sonstigen Patientinnengut wurden nur 29,8 % der Dysplasie-Befunde bei Kontrol-

len negativ.

PUNDEL, BENZ und GLATTHAAR beobachteten einen Anstieg der zweifelhaften Abstriche in der Schwangerschaft und nach Aborten, den sie durch Beimischungen trophoblastischer Elemente in den Abstrichen erklären. Die Problematik der Häufung dyskariotischer Abstriche in der Schwangerschaft dürfte aber sicher anders liegen.

In der Literatur mehrfach beschrieben ist der Folsäuremangel in der Schwangerschaft (u.a. HIBBARD, MARTIN, KITAY et al., ROTHMANN, AVERY et al., GÖLTNER et al.), der bei 4,4 % der Graviden deutlich festzustellen ist (GÖLTNER et al.). Der Zusammenhang zwischen Folsäuremangel und megaloblastärer Anämie mit hypersegmentierten neutrophielen Granulozyten in der Schwangerschaft scheint geklärt (siehe obige Autoren). Als Ursache wird eine evtl. hormonell bedingte (GÖLTNER) Verwertungsstörung der Folsäure diskutiert. HANNA, Van NIEKERK, KITAY et al. stellen jedoch einen Folsäuremangel bereits vor Auftreten der megaloblastären Anämie an Hand von Kernatypien in der Zervikal-Zytologie fest. Da die Folsäure als Überträger und Aktivierungsfaktor im Stoffwechsel der C_1-Körper, und in dieser Funktion bei der Biosynthese von Purinkörpern und Thymin beteiligt ist, also eine Zentralstellung in der Nukleinsäuresynthese einnimmt (KARLSON, GANONG, GÖLTNER et al.), ist eine Auswirkung auf das Kernbild des Portioepithels bei einem Mangelzustand durchaus denkbar.

Für die klinische und die Vorsorgemedizin gleichermaßen von Bedeutung ist die Frage der Altersverteilung der Karzinome und ihrer fakultativen Vorstadien.

Wir errechneten für die leichte und mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel) ein Altersmittel von 42,3 Jahren. Daß diese Zahl etwas über den üblichen Durchschnittsangaben liegt, ist einigen Patientinnen zuzuschreiben, die bereits über 80 Jahre alt waren. Aussagekräftiger ist aber der Häufigkeitsgipfel, der bei dieser Atypie mit ca. 1/5 der Fälle zwischen dem 31. und 35. Lebensjahr liegt.

Für den Grenzfall zum Carcinoma in situ existieren in der Literatur keine Durchschnittsangaben. Das Altersmittel unserer 32 Patientinnen lag bei 41,7 Jahre, wobei aber mit 25 % auffallend viele Frauen zwischen dem 26. und 30. Lebensjahr standen.

Beim Carcinoma in situ liegen die Durchschnittsangaben in der Literatur zwischen 36 und 44,5 Jahren. Das Altersmittel unserer Patientinnen paßt mit 42,4 Jahren in diesen Rahmen; der Häufigkeitsgipfel lag im 36. Lebensjahr.

Bei Mikrokarzinom und früher Stromainvasion reichen die Durchschnittsaltersangaben in der Literatur vom 36. bis zum 50. Lebensjahr (LOHE). Das Altersmittel unserer Patientinnen liegt mit 42,9 Jahren nahe dem von LOHE (ca. 44 Jahre), KERN (43,4 Jahre), ALMENDRAL (44 Jahre) und

ZINSER (43,5 Jahre) errechneten.

Beim Kollum-Karzinom (Stadium Ib - IV) fanden wir ein Altersmittel von 54 Jahren, während die Angaben in der Literatur von 46.3 bis 51,2 Jahren reichen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß 17,4 % der an Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms erkrankten Patientinnen jünger als 30 Jahre waren. Diese Zahl unterstreicht die Notwendigkeit der zytologischen Vorsorgeuntersuchung auch der Frauen unter dem 30. Lebensjahr.

In der Literatur stellt sich die Altersverteilung der histologisch definierten Portioveränderungen folgendermaßen dar:

Autoren	Dysplasie (leichte u. mittlere)	Ca. in situ	Kollum-karzinom
Younge et al.	-	38	48
Christopherson	38,5	39,4	50,6
Reagan	34	41,5	-
Coutifaris et al.	34	36	-
Williamson	29	36	50
Zinser	-	41,4	51,2
Bischann	-	41	51
Rummel	38	44,5	48,2
Ober et al.	35,1	40,5	46,3
Kern et al.	-	-	48,3
Almendral	-	39	52,5
Soost	30-39	39-50	50
1. UFK Mü. (1969-1972)	42,3	42,6	54

Die Theorien der Progression und Regression der Karzinomvorstadien seien, soweit sie aus der Korrelation zwischen dem Grad der Epithelveränderung und dem Durchschnittsalter der betroffenen Patientin abgeleitet werden können, hier nur kurz gestreift. Prinzipiell passen unsere Feststellungen in die "Stufentheorie der Carcinogenese" von HILLEMANNS, wobei aber in unserem Fall für die leichte und mittlere Dysplasie nicht das Durchschnittsalter (42,3 J.) sondern der Häufigkeitsgipfel, der bei 33 Jahren liegt, anzusetzen ist. Das deutliche Plateau, das bei 27,4 % dieser Patientinnen zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr besteht, weist aber auch auf die mögliche Entstehung der Zervixkarzinoms "in einem Zuge" aus der Dysplasie hin (BURGHARDT, STOLL). Die Erfassung einer "in situ - Periode" wird wahrscheinlich durch die erhöhte Entwicklungsgeschwindigkeit dieser Atypie verhindert (STOLL, RUMMEL). Bei unseren Berechnungen fällt jedoch ein zweiter Häufigkeitsgipfel mit 15,2 % der Patientinnen mit einem Carcinoma in situ zwischen das 46. und 50. Lebensjahr, also unmittelbar vor den Häufigkeitsgipfel des Karzinoms (siehe Abb. 7). Diese Korrelation würde also genau in den Rahmen einer "Karzinomentstehung in einem Zuge" passen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1969 - 1972 wurden an der 1. UFK-München 70374 zytologische Abstriche von 41400 Frauen untersucht. 2,78 % der Abstriche waren zweifelhafte und positive Befunde (0,85 % Pap. III, 0,85 % Pap. IIID, 0,06 % Pap. IVaGr., 0,42 % Pap. IVa, 0,36 % Pap. IV, 0,24 % Pap. V). Diese wurden bei 1159 Frauen (1,79 % des Patientinnengutes) festgestellt.

Bei 699 Frauen wurde eine histologische Abklärung der zytologischen Befunde vorgenommen. Dabei ergab sich in 631 Fällen (90,1 %) eine positive, in 32 Fällen (4,7 %) eine negative histologische Diagnose. 36 Fälle (5,2 %) wurden unzureichend geklärt.

Die Befunde von 296 Patientinnen wurden durch negative Kontrollabstriche geklärt; 148 Fälle blieben ungeklärt; 21 Frauen stehen noch unter Kontrolle.

Die differential-zytologische Treffsicherheit wurde prospektiv (von den zytologischen Befunden ausgehend) und retrospektiv (von den patho-histologischen Diagnosen ausgehend) berechnet. Für die Beurteilung der Korrelation zwischen dem gesamten Spektrum an zytologischen Befunden und patho-histologischen Diagnosen sind beide Methoden von Bedeutung.

Falsch positiv (Pap. IVaGr. bis Pap.V) waren 0,58 % (4 Fälle) der histologisch geklärten Abstriche; falsch negativ wurden 0,78 % der Abstriche (5 Fälle) beurteilt. In 53 Fällen wurden zweifelhafte und positive Abstriche während der Schwangerschaft festgestellt. 11 positive Befunde wurden noch während, 6 Befunde nach der Schwangerschaft histologisch abgeklärt. In jedem Fall ergab sich eine positive Diagnose.

In der Schwangerschaft werden vermehrt Pap. IIID-Befunde beobachtet. Als ätiologischer Faktor wird der Folsäuremangel diskutiert.

Bei 85 % der Fälle wurde das Material zur histologischen Untersuchung durch eine Konisation gewonnen. Dies erwies sich in 62,7 % als ausreichende "Therapie".

Bei 107 Uterusextirpationen nach fraglich vollständiger und sicher unvollständiger Probeentnahme wurde nur in 41 Operationspräparaten eine Atypie nachgewiesen.

Das errechnete Durchschnittsalter lag bei Frauen mit einem einfach-atypischen Epithel bei 42,3 Jahren (häufigste Altersgruppe um 33 Jahre), bei Frauen mit einem Grenzfall zum Carcinoma in situ bei 41,7 Jahren, bei Frauen mit einem Carcinoma in situ bei 42,4 Jahren, bei Frauen mit einem frühinvasiven Karzinom bei 42,9 Jahren, bei Frauen mit einem Kollum-Karzinom bei 54 Jahren.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALMENDRAL, A.C., et al.: Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms.
Fortschr. Med. 92 (1974), 1009

2. AVERETTE, J.: 180 Konisationen in der Schwangerschaft.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106 (1970), 543

3. AVERY, B., W. LEDGER: Folic Acid Metabolism in Well-Nourished Pregnant Women.
Obstet. and Gynec. 35 (1970), 616

4. AYRE, J.E.: (zit. nach RUMMEL,1972) Early cancer detection: Prediction of preclinical and preinvasive stages by cytology.
Acta Un. int. cancr. (Brux.) 15 (1959), 289

5. BAYRLE, J.W.: Zytologische Statistik.
Inaug.-Diss., München 1971

6. BEECHAM, C.T., G.J. ANDROS: Cervical conization in pregnancy.
Obstet. and Gynec. 16 (1960), 521

7. BEERBOHM, J.: Ein Jahr Laborgemeinschaft für gynäkologische Zytologie.
Der Frauenarzt 15 (1974), 332

8. BENZ, J.J., E. GLATTHAAR: Der aktuelle und prospektive Aussagewert suspekter Zytologiebefunde (Papanicolaou III).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972), 176

9. BERGER, J., Z. GÖMÖRI: Zur Dyskariose bei Vor- und Frühstadien des Collum-Carcinoms.
Gynaecologia 161 (1966), 241

10. BOSCHANN, H.W.: Zytologische Diagnostik in der Gynäkologie.
Forschung, Praxis, Fortbildung 17 (1966), 402

11. BRAITENBERG, H., E. SCHÜLLER: 700 Konisationen der Portio vaginalis uteri zur histologischen Abklärung bei Krebsverdacht.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962), 701

12. BURGHARDT, E.: Die formale Entwicklung des Plattenepithel-Krebses der Cervix uteri.
Arch. Gynäk. 207 (1969), 293

13. CHRISTOPHERSON, W.M., PARKER, J.E., J.C. DREYE: Control of cervical cancer.
J. Amer. Med. Ass. 182 (1962), 177

14. COPENHAVER, E.H., D.R. BAHNER: Positive cytology registry.
Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963), 937

15. COUTIFARIS, B., L. COUTIFARIS: Die Dyskariose im Zusammenhang mit Dysplasie und präinvasivem Kollumkarzinom.
Zbl. Gynäk. 81 (1959), 744

16. CRAPANZANO, J.T., HOLMQUIST, N.D., A. MIEKAL: Evaluation of superficial and intermediate cell dyskaryosis by cytology.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966), 405

17. CUYLER, W.K.: (zit. nach RUMMEL, 1972) Discussion: What is the pre-cancer cell complex as compared with dyskaryosis.
Acta cytol. (Chic.) 1 (1957), 52

18. DABUNT, O.: Diagnose und Therapie der Vorstadien in der Schwangerschaft.
1. Fortbildungssymposium der Univ.-Frauenklinik der Universität Innsbruck 1972

19. DEIMEL, H.: Ergebnisse zytologischer und kolposkopischer Untersuchungen im Rahmen der Karzinomprophylaxe.
Zbl. Gynäk. 68 (1960), 1735

20. FETTIG, O., H.G. HILLEMANNS: Die Cervixkonisation. Ein Beitrag zur Indikation, Technik und Klinik im Rahmen der Früherfassung des Kollumkarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 1197

21. FETTIG, O., CH. KÜHN: Konzeptionshäufigkeit, Schwangerschafts- und Geburtsverlauf nach Cervixkonisation.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963), 517

22. FRANGENHEIM, H.: Technik und Ergebnisse der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen.
Zeitschr. Allgemeinmed. 50 (1974), 220

23. GANONG, W.F. Medizinische Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

24. GÖLTNER, E.: Folsäuremangel und Schwangerschaft.
Med. Klinik 66 (1971), 973

25. GÖLTNER, E., STRIEGEL, H., SCHULLER, E., G. LEIKAM: Der Folsäuregehalt des Blutes in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972), 510

26. HANNA, K.: Quantitative criteria of folate deficiency in cervico-vaginal cytograms, with report of a new parameter.
Acta cytol. 15 (1971), 50

27. HELD, H.: Rückbildung von atypischem und abnormem Plattenepithel der Portio in histologischen Präparaten.
Gynaecologia 144 (1957), 27

28. HIBBARD, B.M.: The role of folic acid in pregnancy.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 71 (1964), 529

29. HILGARTH, M., H. DRAEGER: 20 Jahre Zytodiagnostik des Zervixkarzinoms.
Fortschr. Med. 93 (1975), 1326

30. HILLEMANNS, H.G.: Biopsiemethoden und ihre selektive Anwendung in Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968), 1104

31. HÖLZL, M., LÜTHJE, D., D. WEISS: Prognostischer Wert des Befundes "Papanicolaou III".
Münch. med. Wschr. 116 (1974), 1365

32. HOLZNER, H.: Kritische Untersuchungen zur cytologischen Vorausdiagnose eines invasiven oder präinvasiven Carcinoms.
5. Tagung der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Cytologie, (1969)

33. JAEGER,J, E. ERDENEN: Ergebnisse der Zytodiagnostik zur Früherkennung der Uteruskarzinome aus der Klinik und von auswärtigen Einsendungen (Sechsjahresbericht).
Zbl. Gynäk. 83 (1961), 976

34. JANISCH, H., H. KREMER: Die zytodiagnostischen Ergebnisse im Rahmen der Karzinomsuche an der I. Universitäts-Frauenklinik in Wien (Juli 1956 - Dezember 1958).
Krebsarzt 14 (1959), 349

35. KARLSON, P.: Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1967)

36. KAUFMANN, R.H., JOHNSON, W.A., SPJUT, H.J., A. SMITH: A correlated cyto-histopathologic approach to the rapid diagnosis of cervical atypias. Acta cytol. 11 (1967), 272

37. KERN, G.: Cytologische Vorhersage von Epithelatypien an der Cervix uteri. Arch. Gynäk. 197 (1962), 314

38. KERN, G.: Carcinoma in situ. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York, (1964)

39. KERN, G., RISSMANN, E., G. HUND: Gynäkologische Krebsfrühdiagnostik mit Hilfe der Cytologie. Arch. Gynäk. 199 (1964), 502

40. KERN, G.: Folgen der Zervixkonisation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 27 (1967), 879

41. KERN-BONTKE, E., H. GRÄFIN zu EULENBURG: Erfahrungen eines zytodiagnostischen Einsendelabors. Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974), 109

42. KITAY, D.Z., W.B. WENTZ: Cervical cytology and folic acid deficiency of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 104 (1969), 931

43. KITAY, D.Z., HOGAN, W.J., EBERLE, B., T. MYRT: Neutrophil hypersegmentation and folic acid deficiency in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 104 (1969), 1163

44. KULLANDER, S., BJERRE, B., N.O. SJÖBERG: Konisation zur Diagnose und Behandlung des intraepithelialen Zervixkarzinoms. Spectrum, British Science News 98 (1972)

45. LAPID, L.S., M.A. GOLDBERGER: Exfoliative dyskaryotic cells associated with atypical cervical lessions. Amer. J. Obstet. Gynec. 61 (1951), 1324

46. LEDERER, B., G. zu NENNEN: Zytologische Differentialdiagnose - Praxis und theoretische Grundlagen.
1. Fortbildungssymposium der Univ. Frauenklinik der Universität Innsbruck 1972

47. LIMBURG, H.: Zur Frühdiagnose des Plattenepithelkarzinoms am Collum uteri.
Dtsch. med. Wschr. 79 (1954), 133

48. LOHE, K.: Vergleichende Untersuchungen zu Sitz und Ausdehnung von Dysplasien und Carcinomata in situ der Cervix.
Arch. Gynäk. 207 (1969), 470

49. LOHE, K.: Das beginnende Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri.
Habilitationsschrift, München 1974

50. MARTIN, J., HARPER, F., J. KELSO: Serum folic-acid in recurrent abortions.
Lancet 1 (1965), 670

51. MASSINGER, H.: Zytologie-Statistik 1972 der Frauenärzte.
Der Frauenarzt 15 (1974), 334

52. Mc LAREN, H.C.: Positiver Abstrich in der Schwangerschaft.
Gynäk. Rdsch. 14 (1974), 8[illegible]

53. MEISELS, A.: Dysplasia and carcinoma of the uterine cervix. A correlated cytologic and histologic study with special emphasis on vaginal microbiology.
Acta cytol. 13 (1969), 224

54. MICHALZIK, K., K.G. OBER: Positive Zytologie der Cervix, ihre histologische Abklärung und die anschließende Wahl der Behandlung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966), 202

55. NEUBERT, C.: Restbefunde nach diagnostischen Konisationen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1968), 428

56. NORWEGIAN CANCER SOCIETY: Mass screening for Cancer of the uterine cervix in Ostfold County 1959-1965.
Oslo 1968

57. OBER, K.G.: Formenwandlung der Cervix in den verschiedenen Lebensabschnitten der Frau.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 1661

58. OBER, K.G., H.P. BÖTZELEN: Technik, Vor- und Nachteile der Konisation der Cervix uteri.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959), 1051

59. OVADYA, B.: Ergebnisse zytologischer Untersuchungen in der Krebsfährtensuche.
Inaug.-Diss., München 1965

60. PAPANICOLAOU, G.N.: Atlas of exfoliative cytology.
Harvard University Press, Cambridge (Mass.) 1954

61. PRIESHOF, J.: Korrelation zwischen cytologischem und histologischem Befund. (Möglichkeiten und Grenzen der prospektiven Diagnose).
5. Tagung der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Cytologie, (1969).

62. PUNDEL, J.P.: Précis de colpocytologic.
Hormonale, 1. Ed. Masson, Paris (1966)

63. REAMER, J.F., et al.: Evaluation of the cytologic prediction of histologic diagnosis.
Acta cytol. 12 (1968), 274

64. ROBERTS, T.W., L. LARKINS: Differentiation between intramucosal and invasive carcinoma of the cervix by cytological smear. Is it reliable?
Acta cytol. 8 (1964), 280

65. ROTHMANN, D.: Folic acid in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970), 149

66. RUMMEL, H.-H.: Der Dyskariosebegriff und seine Bedeutung für die cytologische Differentialdiagnose und die Behandlung der Vorstadien und Frühformen des Cervix-Karzinoms.
Hüthig, Heidelberg 1972

67. RUMMEL, H.-H., HARTMANN, G., G. BRÄUNIG: Therapeutische Überlegungen bei Vorstadien und Frühformen des Zervixkarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971), 945

68. SCHNEIDER, H.H.: Cytologische Krebsfrühdiagnose
Inaug.-Diss., München 1968

69. SHULMAN, J., LEYTON, M., R. HAMILTON: The Papanicolaou smear: An intensive case-finding procedure.
Am. J. Obstet. Gynec. 120 (1974), 446

70. SMOLKA, H., H.J. SOOST: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik.
2. Auflage, Georg Thieme 1965

71. SOOST, H.J.: Was leistet die gynäkologische Cytodiagnostik in der Krebsfährtensuche und in welchem Umfang kann der in der Praxis tätige Arzt sich ihrer bedienen?
Verlag Hans Zauner, Dachau 1969

72. SOOST, H.J.: Probleme der Abklärung verdächtiger cytologischer Befunde.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971), 183

73. SOOST, H.J.: Statistische Ergebnisse der Krebsvorsorge-Untersuchungen bei Frauen.
Fortschr. Med. 92 (1974), 360

74. STEPS, H., H.K. ZINSER: Häufigkeit epithelialer Veränderungen der Cervix uteri bei Jugendlichen und jungen Frauen.
Fortschr. Med. 94 (1976), 55

75. STOLL, P., BACH, H.G., L. RIEHM: Zytologische Karzinomsuche in der gynäkologischen Poliklinik. Erfahrungen der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, 1951-1955.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 1178

76. STOLL, P., BACH, H.G., L. RIEHM: Der "verdächtige" Ausstrich in der gynäkologischen Zytologie.
Gynaecologia 139 (1955), 39

77. TERZANO, G.: Statistical data on dyskaryotic cells.
Acta cytol. (Chic.) 1 (1957), 60

78. Van NIEKERK, W.A.: Cervical cytology and abnormalities caused by folic acid deficiency.
Acta cytol. 10 (1966), 67

79. WAGNER, D.: Die Erfassung des rezidivierenden Oberflächencarcinoms am Collum uteri nach konservativer Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961), 944

80. WAGNER, D.: Der Wert des Dyskariosebegriffes für die cytologische Differenzierung von Vor- und Frühstadien des Collum-Carcinoms.
Gynaecologia 161 (1966), 232

81. WAGNER, D.: 10 Jahre Zytodiagnostik des Collum-Carcinoms. Ergebnisse und weitere Entwicklung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966), 1135

82. WAGNER, D., P. SCHLAICH: Cytologische Verlaufsbeobachtungen während der Entstehung des Collum-Carcinoms.
Arch. Gynäk. 200 (1965), 610

83. WAGNER, D., P. SCHLAICH: Rückbildung von atypischem Plattenepithel an der Cervix uteri.
Arch. Gynäk. 199 (1964), 397

84. WILLIAMSON, H.O., HESTER, L.L., H.R. PRATT-THOMAS: Clinical significance of cervical dyskaryosis.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88 (1964), 1029

85. YOUNGE, P.A., HERTIG, A.T., D. ARMSTRONG: A study of 135 cases of carcinoma in situ of the cervix at the Free Hospital for Women. Amer. J. Obstet. Gynec. 58 (1949), 867

86. ZINSER, H.K.: Fortschritte der zytodiagnostischen Methodik. Geburtsh. u. Frauenheilk. 14 (1954), 989

87. ZINSER, H.K.: Folgerungen aus den Ergebnissen eines zytologischen Karzinom-Such-Programms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 25 (1965), 781

88. ZINSER, H.K., MEISSNER, H., H.P. BÖTZELEN: Diagnostische und therapeutische Betrachtungen an 403 Frühfällen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963), 321

89. ZIPPEL, H.H., P. CITOLER: "Rezidiv"-Quote bei nicht im Gesunden entfernten Carcinomata in situ der Zervix. Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974), 369

LEBENSLAUF

Am 24. Mai 1946 wurde ich, Franz Starflinger, als Sohn des Polizeibeamten Franz Starflinger und seiner Ehefrau Franziska Starflinger, geb. Hager, in Baumgarten, Kreis Altötting geboren. Nach vier Volksschuljahren trat ich 1956 in die Oberrealschule in Burghausen über, die ich 1965 mit dem Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München. Im Sommer 1970 legte ich hier das Staatsexamen ab.

Von 15. Oktober 1970 bis 31. Juli 1971 war ich als wissenschaftlicher Assistent im Institut für Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte der Tiere der Tierärztlichen Fakultät München tätig. Am 2. Juli 1971 promovierte ich über das Thema "Angioarchitektonik des männlichen Begattungsorgans" zum Dr. med. vet. Von 1. August 1971 bis Ende Oktober 1971 war ich als Assistent in einer tierärztlichen Praxis beschäftigt.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität München, legte dort 1973 das Physikum und 1975 das medizinische Staatsexamen ab.

Von 1. August 1975 bis 31. Juli 1976 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus Burghausen ab. Seit 1. August 1976 bin ich an diesem als Assistenzarzt auf der gynäkologischen Abteilung (Chefarzt Dr. Brixner) tätig.

Ich bin seit 1969 mit der Tierärztin Dr. Heide Starflinger verheiratet und habe einen Sohn und eine Tochter.